

Die Rolle des Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems bei Genese und Therapie maligner Tumoren

von

JÜRGEN EBELING

Aus der Chirurgischen Klinik der Universität München
k. Dir.: Professor Dr. E. K. Frey

Die Rolle des Hypophysen- Nebennierenrinden-Systems
bei Genese und Therapie maligner Tumoren

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von
Jürgen Ebeling
aus
Saarbrücken

1958

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Professor Dr. E. K. Frey

Dekan: Professor Dr. W. Büngeler

Tag der mündlichen Prüfung: 29. 7. 1958



Inhaltsverzeichnis

Einleitung

I. Das Hypophysen-Nebennierenrinden-System. Physiologie und Pharmakologie seiner Hormone.

- 1) Das adrenocorticotrope Hormon und die zugeordneten Nebennierenrindenhormone.
- 2) Das somatotrope Hormon und die Mineralocorticoide.
- 3) Nebenwirkungen der ACTH und Cortisontherapie.
Neue Präparate.

II. Tierexperimentelle Untersuchungen über die Beziehungen des Hypophysen-NNR-Systems zu malignen Tumoren.

- 1) Hypophyse und Tumorgenese.
- 2) Die NNR Einflüsse.

III. Die klinische Bedeutung von ACTH und Cortison für die Behandlung maligner Tumoren.

- 1) Der unspezifisch bessernde Effekt bei Neoplasien allgemein.
- 2) Spezifische Wirkungen bei Lymphosarkomen und Leukämien.
- 3) Die Kombination mit Stickstofflost.
- 4) Kombination mit Antibiotika.
- 5) Cortisonwirkungen bei der Strahlentherapie.
- 6) Anhang:
Hypophysen-Implantationen:
Röntgen- und Kurzwellenbestrahlung der Hypophyse bei Neoplasien. Eine Methode zur Frühdiagnose des Krebses.

IV. Die Sonderstellung des Mammakarzinoms und des Prostatakarzinoms.

- 1) Sexualhormone und Tumorgenese. Der "estrogen dependent" und der "nonestrogen dependent" Typ des MammaCa.

- 2a) Sexualhormone und Tumorbehandlung.
- 2b) Die Desensibilisierung der Hypophyse.
- 3) Die Nebennierenrinde als Produktionsstätte von Sexualhormonen. Grundlagen und Ergebnisse der Adrenalektomie und der Hypophysektomie.
- 4) Das accessorische NNR Gewebe.
- 5) Indikationen zur Adrenalektomie.
- 6) Die hormonale Adrenalektomie durch Cortison.
- 7) Die Wirkung des ACTH.

Zusammenfassung.

E i n l e i t u n g :

Ausgehend von der Physiologie der Nebennierenrindenhormone und der ihnen übergeordneten Hypophysenhormone werden in dieser Arbeit alle Möglichkeiten untersucht, die für oder gegen eine Beeinflussung maligner Tumoren durch diese Hormone sprechen. Dabei werden tierexperimentelle neben klinische Untersuchungen gestellt und übereinstimmende Ergebnisse besonders hervorgehoben.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I.

Das Hypophysen-Nebennierenrinden-System.

Physiologie und Pharmakologie seiner Hormone.

1.) Das adrenocorticotrope Hormon und die zugeordneten Nebennierenrindenhormone.

Die Beziehungen zwischen Hypophyse und Nebennierenrinde (NNR) wurden erstmals 1930 von PH. E. S m i t h (35) nachgewiesen. Seine Untersuchungen zeigten, daß die Entfernung der Hypophyse zur Atrophie der NNR führt, ein Phänomen, das durch Transplantationen von Hypophysenvorderlappen (HVL) Gewebe wieder rückgängig gemacht werden kann. Der zuständige Wirkstoff der Hypophyse wurde adrenocorticotropes Hormon (ACTH) genannt. Seine Isolierung ist 1943 zwei verschiedenen Arbeitskreisen - S a y e r s , W h i t e , L o n g u n d L i , E v a n s , S i m p s o n (34) - in Amerika geglückt. Es erwies sich strukturell als hochmolekularer Eiweißkörper von Polypeptidnatur. ACTH besitzt also eine spezifische Affinität zum NNR Gewebe. Es regt dieses zur Hormonproduktion an, wobei es sich um eine echte Produktion und nicht um eine Entleerung von Hormondepots handelt. Anatomisch zeigt sich als Effekt von ACTH Zufuhr eine Hyperplasie der Nebennierenrinde, die besonders die Zona fasciculata - die Bildungsstätte der Glucocorticoide mit dem Cortison als Hauptvertreter - aber auch die Zona reticularis der Sexualhormonfraktion betrifft. Diese beiden Hormongruppen unter Bevorzugung des Cortisons sind es auch, die auf ACTH Reiz hin u.a. also auch im "stress" - eben jeder akuten Belastung wie Operation, Infektion, Verletzung, Verbrennung etc. - ausgeschüttet werden. Daß im "stress" auch eine Vermehrung der 17-Ketosteroide - also der Abbauprodukte der androgenen Sexualstoffe der NNR im

Harn erfolgt, wurde kürzlich von H a r t e n b a c h (36) nachgewiesen. Ein Anstieg der 17-Ketosteroide, die bei der Frau alle adrenaler Herkunft sind - beim Mann mindestens zu Zweidritteln, erfolgt auch nach Adrenalin-gaben, weil diese zu gesteigerter ACTH Ausschüttung führen. Auf dem Adrenalin-ACTH Zusammenhang und vor allem auf der Tatsache, daß ACTH über Cortison zum Eosinophilen- und Lymphzytensturz bei Anstieg der Neutrophilen führt, beruht der T h o r n t e s t , der ein Maß für die Funktionstüchtigkeit der NNR ist: Nach subkutaner Injektion von 0,3 mg Adrenalin sollen die Eosinophilen nach vier Stunden um mindestens 50% abnehmen. Ein ähnliches Maß sieht Z i m m e r m a n n (37) in der 17-Ketosteroideausscheidung, sowohl ohne als erst recht nach ACTH Belastung. In Umkehrung der oben beschriebenen Hypertrophie atrophieren Zona fasciculata und Zona reticularis, wenn ACTH ausfällt. Da der Blutspiegel der peripheren Hormone die Ausschüttung der entsprechenden übergeordneten glandotropen Hormone des HVL steuert, wobei zum Beispiel der Erhöhung diese Spiegels eine Bremswirkung auf die HVL Produktion zukommt, kann durch Cortison eine solche Atrophie erreicht werden. ACTH bewirkt spezifische Stoffwechseländerungen, die durch die NNR Hormone bedingt sind, die auf ACTH Reiz hin ausgeschüttet werden.

Der Nachweis, daß der Nebennierenrinde biologische Bedeutung zukommt, ist schon 1856 B r o w n - S è q u a r d gelungen. Daß der NNR aber hormonelle Bedeutung zukommt, ist lange Zeit in Zweifel gezogen worden. Die Herstellung wirksamer Rindenextrakte gelang erst 1926 S w i n g l e und P f i f f n e r . Danach haben sich drei Arbeitskreise mit der Isolierung und Konstitutionsermittlung der NNR-Stoffe - oder wie sich dann herausstellte, der lebenswichtigen NNR Hormone befaßt. (Reichstein in der Schweiz, Kendall einerseits und Swingle und Pfiffner andererseits

in den USA - nach 1) Grundlegende Arbeiten von Zimmermann (37-1935) brachten eine weitere Erkenntnis, nämlich die, daß die NNR auch Sexualhormone und zwar androgene und in geringerer Menge östrogene Prägestoffe gleichzeitig erzeugt. Dazu kommen kleine Mengen Progesteron (Corpus luteum Hormon). Allgemein bekannt ist, daß die NNR Hormone heute in drei große Gruppen eingeteilt werden: Die Glucocorticoide (Zona fasciculata), die Mineralocorticoide (Zona glomerulosa - siehe I, 2) und die Sexualhormonfraktion (Zona reticularis - siehe IV).

Es kann nicht Aufgabe dieser Arbeit sein, eine erschöpfende Darstellung der Physiologie aller dieser Hormone zu geben, wichtig ist dagegen, daß diejenigen Wirkungen - es wird sich dabei um die wesentlichsten handeln - besonders berücksichtigt werden, die für die späteren Untersuchungen von Bedeutung sind.

Im Vordergrund der Stoffwechselwirkungen der Glucocorticoide bzw. des Cortisons steht die Gluconeogenese aus Eiweiß, dessen Abbau also gefördert wird. Gleichzeitig unterliegt aber auch der Aufbau einer Hemmung. Diese Änderungen im Proteinstoffwechsel führen zu einer negativen Stickstoffbilanz, die von der Höhe des ACTH bzw. Cortionspiegels (Zufuhr!) abhängt und die durch erhöhte Nahrungszufuhr bzw. vermehrte Zufuhr von Aminosäuren verhindert werden kann. Die Glucocorticoide können auch Mobilisation von Fett bewirken, etwa um restliche Kohlehydratreserven zu schonen. Durch die Stimulation des KH-Stoffwechsels erhöhen ACTH und Cortison geistige Energie und körperliche Leistungsfähigkeit (39). Diese Tatsache spielt sicherlich neben dem Anstieg der Erythrozytenzahl und des Hämoglobins - ebenfalls bedingt durch die Glucocorticoide - bei dem später beschriebenen gesteigerten subjektiven Wohlbefinden kachektischer Tumorpatienten eine nicht zu unterschätzende Rolle. Charakteristisch für die

Hormonwirkung ist auch der Eosinophilensturz, der Abfall der Lymphozyten bei Anstieg der neutrophilen Granulozyten, der Thrombozyten und der Retikulozyten. Die Phagozytose der Leukozyten und der RES Zellen soll zunehmen. Im Zusammenhang mit dem gesteigerten Abbau von Eiweiß unterliegen die lymphatischen Organe Milz, Thymus und Lymphknoten einer deutlichen Rückbildung - anfänglicher Lymphozytolyse folgt eine Hemmung der Neubildung (39). Inwieweit maligne entartetes lymphatisches Gewebe diesen Wirkungen unterliegt, wird sich im Laufe dieser Arbeit herauskristallisieren.

Das breite Spektrum der heutigen klinischen Anwendungsmöglichkeiten von ACTH und Cortison hat u.a. seine Ursache darin, daß diese Hormone - sicherlich auch im Zusammenhang mit ihren Stoffwechselwirkungen - eine Hemmwirkung auf Gewebsproliferation und Fibroblastenwachstum bei entzündlichen und hyperergischen Vorgängen aller Art haben und somit eine unspezifisch antiphlogistische Wirkung ausüben. Der Zellstoffwechsel des Mesenchyms wird herabgesetzt, krankhaft gesteigerte Mesenchymproliferation stillgelegt d.h. die Hormone treten als körpereignes Mitosegift auf. Gefäße und Synovia werden in die herabgesetzte Reaktionsbereitschaft mit einbezogen. Der mesenchymblockierende Einfluß macht sich umso stärker bemerkbar, je undifferenzierter das Gewebe ist.

Es wird in den folgenden zwei Kapiteln zu erörtern sein, inwieweit neben den lymphoklastischen Wirkungen diese Bindegewebshemmung für das Tumorstadium von Bedeutung ist. Die Rolle der Sexualhormone wird gesondert in Kapitel IV besprochen.

2.) Das somatotrope Hormon und die Mineralocorticoide.

Daß Akromegalie und Gigantismus auf der einen Seite und Zwergwuchs auf der anderen in engem Zusammenhang mit der Hypophyse stehen und zwar im Sinne der Überproduktion bzw. Unterproduktion eines ihrer Wirkstoffe, wurde von M i n k o w s k i schon 1887 erkannt. Der experimentelle Nachweis der Wirkung des verantwortlichen Stoffes ist lange nicht gelungen, weil es sich - wie sich später ergab - um einen Eiweißkörper (Protein) handelt, der im Magendarmtrakt durch Pepsin und Trypsin zerstört und damit unwirksam wird. Daß die noch unbekannte Substanz Wachstumswirkungen verursachen würde, war nach den oben beschriebenen klinischen Beobachtungen aber zu erwarten. 1921 ist es dann E v a n s und L o n g gelungen eine solche Wirkung durch intraperitoneale Injektionen von HVL Extrakt zu erreichen. In den Jahren 1945 bis 1948 gelingt es dann zwei Forschergruppen - L i und E v a n s (2) und W i l h e l m i und Mitarbeitern (3) - unabhängig voneinander den HVL Stoff, der als Wachstums- oder somatotropes Hormon (STH) bezeichnet wird, in reiner, kristallisierter Form darzustellen, so daß jetzt bei Prüfungen der Wirkung keine Verunreinigungen durch andere HVL Hormone mehr zu befürchten sind, was wichtig ist, da ja auch die anderen "tropen" Hormone der Hypophyse Wachstumswirkungen auf die ihnen zu- oder untergeordneten peripheren Hormondrüsen verursachen. Die Wachstumswirkungen des STH sind chemisch kenntlich an der Stickstoffretention, einer Zunahme des Eiweißes und wahrscheinlich in Abhängigkeit von dieser des Wassers, während der Fettgehalt des Körpers abnimmt (4). S e l y e (6) jedenfalls, der den Begriff des Adaptationssyndroms als Summe aller unspezifischen Abwehrreaktionen geschaffen hat und der die Zusammenhänge

zwischen Hypophyse und NNR bei der Lenkung dieses Abwehrgeschehens erforscht hat, weist auf die Beziehungen des STH zur NNR hin. Danach "besitzt das STH für die Entstehung der sog. Adaptationskrankheiten keine kleinere Bedeutung als das ACTH. STH ist für die Aktivierung der Mineralocorticoide verantwortlich, die die defensive Granulombildung anregen, während ACTH die Sekretion der Glucocorticoide beherrscht, die solche Abwehrreaktionen hemmen." Die ACTH abhängigen Glucocorticoide und STH verhalten sich in vieler Hinsicht antagonistisch. So steigert STH u.a. den Blutdruck und beschleunigt die Pulsfrequenz, während die Kapillarresistenz deutlich herabgesetzt wird - Effekte, die durch Cortison vollkommen neutralisiert werden können (7 - Tierversuche).

Während das STH in den acidophilen Zellen des HVL gebildet wird (acidophiles Hypophysenadenom bei Akromegalie!), sind die Bildungsstätten des ACTH vermutlich die basophilen HVL Zellen (basophiles Hypophysenadenom mit Hypertrophie der NNR bei morbus Cushing).

Die Mineralocorticoide mit ihrem Hauptvertreter, dem Desoxycorticosteron (Doca), bewirken vor allem eine Steigerung der mesenchymalen Abwehrreaktionen (antagonistisch zu den Glucocorticoiden!) und greifen steuernd in den Elektrolythaushalt ein. Dabei handelt es sich besonders um eine Hemmung der Ausscheidung von Natrium und Chloriden und eine Förderung der Kaliumexkretion, also Effekte, denen sekundäre Änderungen im H_2O Haushalt folgen müssen.

Die Rolle des Doca bei der Tumorgenese wird in Kapitel IIe angeschnitten.

3.) Nebenwirkungen der ACTH und Cortison Therapie. Neue Präparate.

Aus der Physiologie von ACTH und Cortison ergeben sich durch ihre (unphysiologisch) hohe Dosierung zu therapeutischen Zwecken Nebenwirkungen, die Anlaß zum Absetzen oder Unterbrechen der Therapie geben können. Die Synthetisierung neuer Präparate, die nur noch in geringem Maß unerwünschte Nebenerscheinungen verursachen, hat allerdings die oben angedeutete Gefahr vermindert. Die im allgemeinen reversiblen Nebenwirkungen, die hier zusammenfassend aufgeführt werden, sind zum Teil Glucocorticoid- zum Teil Mineralocorticoidwirkungen. Die Letzteren sind dadurch bedingt, daß Cortison auch Eigenschaften der Mineralocorticoide besitzt, welche aber bei den neuen Cortisonpräparaten wie zum Beispiel Prednison weitgehend reduziert sind.

Durch die Medikation von ACTH oder Cortison hervorgerufene Erhöhung des Hormonspiegels führt zu einer Hemmung der Hormonproduktion im HVL, wovon u.a. das thyreotrope und gonadotrope Hormon, sowie das STH (mangelnde Osteo- und Chondrogenese) betroffen werden. Der Fettstoffwechsel wird wie bei morbus Cushing im Sinne einer vermehrten Mobilisierung und Verwertung von Fett, insbesondere des subkutanen und Knochenmarkfetts - bei gleichzeitiger Erhöhung der Depotfettmenge der Leber - beeinflußt. Der Eiweißhaushalt wird durch Stickstoffverlust betroffen. Im allgemeinen werden sowohl die durch Bakterien als auch die durch Viren bedingten Infektionskrankheiten ungünstig beeinflußt, da zur Infektionsabwehr unerläßlichen mesenchymalen Reaktionen unterdrückt werden. Keine Einigkeit besteht in der Frage, ob auch die Antigen-Antikörperreaktion gehemmt wird. Jedenfalls ist die Möglichkeit der symptomlos

verlaufenden Generalisierung einer Infektion gegeben, wobei pyogene Infektionen der Haut, der Niere und der Lunge, besonders häufig zu sein scheinen. - Auch das Auftreten von Hypertonie wird beschrieben.- In der Peripherie werden die neuro-muskulären Übertragungen begünstigt. Die Erregbarkeit des ZNS wird gesteigert. Im EEG können Krampfpotentiale auftreten, klinisch kommt es zu Symptomen von Nervosität und Schlaflosigkeit (40). Psychisch zeigt sich Euphorie, die sich gelegentlich bis zu hypomanen Zuständen steigern kann. Auch depressive Zustände werden beobachtet. Es besteht die Möglichkeit, daß die unter der Therapie auftretenden psychotischen Zustände präformiert sind, so daß bei entsprechender familiärer Belastung besondere Vorsicht geboten ist. - Durch NaCl Retention treten Anasarka und Ödeme (sie bedingen das typische Cushinggesicht) bei verminderter täglicher Harnmenge auf. Die Ödeme sollten nicht durch diuretische Mittel angegangen werden, da hierdurch der Kaliumverlust noch erhöht wird. Dagegen empfiehlt es sich, die NaCl Zufuhr während der Therapie weitgehend einzuschränken. In enger Verbindung zu den Erscheinungen im NaCl Stoffwechsel stehen die negativen Kalzium-Phosphatbilanzen (Osteoporose!). Eine ebenfalls auftretende Verminderung des Kalziumspiegels kann zu nervösen Störungen führen.

In der letzten Zeit ist es gelungen, neben der Entwicklung von Depot ACTH-Präparaten mit langanhaltender Wirkung und verschwindend geringer Toxizität, Derivate des Cortisons bzw. des Hyoroccortisons (als Prednison bzw. Prednisolon bezeichnet) zu synthetisieren, denen bei gesteigerter entzündungshemmender Wirkung die Neigung zu Salz- und Wasserretentionen fehlen soll, d.h., das Mineralo-Glukocorticoid-Verhältnis, das schon die physiologischen Unterschiede des Cortisons gegenüber Doca bestimmt, ist weiter zu Gunsten des Glucocorticoid-

Anteils verschoben (40). Daneben wird aber auch der N-Verlust vermindert. Die übrigen Nebenwirkungen vor allem die psychische Alteration, die (noch nicht erwähnte) Abnahme der Glucosetoleranz und die Thrombose-neigung sind nicht mehr so ausgeprägt, weil die wirk-same Dosis dieser neuen Präparate niedriger ist als beim Cortison. Das Wirkungsäquivalent Prednison-Cor-tison ist 1:3-5. Klinische Beobachtungen sprechen da-für, daß die Wirkungen auf die Erregbarkeit des ZNS und den muskulären Tonus nur mehr gering sind. Dagegen steigern die neuen Präparate ebenso wie Cortison die Magensaftproduktion und begünstigen dadurch die Nei-gung zur Ulcus-Entstehung (4). Gleichzeitige zusätz-liche Gabe von Sexualsteroiden - am besten nicht virilisierende wie etwa Durabolin, die sowohl männ-lichen wie weiblichen Patienten gegeben werden können, bewirken eine weitere Stabilisierung des Eiweiß- und Mineralhaushalts (Hartenbach - 36). E n g l h a r d t - G ö l k e l (41) empfiehlt Sexualhormone für Fälle, bei denen mit intercurrenten Infektionen gerechnet werden muß (gleichgeschlechtliche Hormongaben sind natürlich in den meisten Fällen von MammaCa und bei ProstataCa zu vermeiden! vergl. IV). Bei der Cortison-bzw. Prednisontherapie wird im allgemeinen mit hohen Anfangsdosen begonnen, die dann auf kleinere Erhaltungs-dosen reduziert werden. Daß diese Regel nicht immer gilt, wird sich im Laufe der Arbeit herausstellen. Bei länger dauernder Behandlung chronischer Zustände ersetzt S t u h l f a u t h (40) einmal wöchentlich die Prednison-Medikation durch ACTH, um so einer Inaktivitäts-Atrophie der NNR vorzubeugen. Daß Cortison über die Bremsung der ACTH Produktion im HVL zur Inaktivität der NNR führt, wird bei der "hormonalen Adrenalektomie" (IV,6) ausgenutzt. Entscheidend wich-tig für die Wahl zwischen Cortison und ACTH ist der Zustand der NNR, worüber Thorntest, Corticoideausschei-dung im Harn und der Vitamin C Test orientieren.

II.

Tierexperimentelle Untersuchungen über die Beziehungen des Hypophysen - Nebennierenrinden-Systems zu malignen Tumoren.

1.) Hypophyse und Tumorgenese.

Da auch die Tumorentwicklung eine Form des Wachstums - wenn auch pathologisch eigengesetzliche - darstellt, ist es nur zu verständlich, daß die experimentelle Forschung der letzten Jahre sich immer wieder bemüht hat, Zusammenhänge zwischen dem Wachstumshormon des HVL und der Tumorgenese zu eruieren. Die Skala der Meinungen umfaßt extreme Auffassungen wie die H i n s b e r g s , (8) der betont, "daß jede Form des Wachstums - also auch das Geschwulstwachstum - der Hormonkomponente des STH untersteht," bis zu einer allerdings vereinzelt dastehenden experimentellen Untersuchung von Z e l d e n r u s t (9), der eine Hemmung von Teertumoren durch STH beobachtet hat. Für die Mehrzahl der experimentellen Arbeiten gelten jedoch Ergebnisse und Überlegungen, wie sie weiter unten diskutiert werden.

Über die Hypophysektomie im Tierversuch, die u.a. ja auch den Ausfall des STH bedeutet, (Rolle der H.E. bei Mamma- und ProstataCa IV, 3) sagte L a c a s s a g n e (10) 1949 - wobei auf die widerspruchsvollen Ergebnisse der verschiedenen Autoren hingewiesen wird - folgendes aus: "Es scheint so, daß das Wachstum eines Karzinoms, das auf eine hypophysenloses Tier geimpft wird, ungestört verläuft, ebenso wie ein schon bestehender maligner Tumor durch die Hypophysektomie in seiner Entwicklung nicht verändert wird. Die Vorgänge der Hyperplasie, der Tu-Bildung und der Ca-Entstehung - dagegen

gehen nur unvollständig oder gar nicht in Abwesenheit der Hypophyse vor sich."

Rei s s , D r u c k r e y und H o c h w a l d (11) haben schon 1933 (also vor der Zeit der Reindarstellung des STH) Ratten teils vor, teils nach Hypophysektomie (H.E.) mit Jansen-Sarkom geimpft, wobei der Tumor in jedem Fall anging. Je mehr Zeit aber seit der H.E. verstrichen war, desto kürzer war die Lebensdauer des (Impf)tumors, der bis Erbs- oder höchstens bis Kirschgröße wuchs, um sich dann völlig zurückzubilden. Hatten die Tiere bereits vor der Operation einen Tu, so war dessen weiteres Wachstum zwar ebenfalls verlangsamt, (Abweichung von Lassagne!) aber zur völligen Rückbildung kam es nur dann, wenn der Tumor drei Wochen nach der H.E. nicht mehr als Kirschgröße erreicht hatte. Das Gleiche zeigte sich auch dann, wenn kurz nach der H.E. geimpft worden war. Hier - wie auch in anderen Arbeiten - wird die Wichtigkeit der t o t a l e n H y p o p h y s e k t o m i e hervorgehoben. Daß die beschriebenen Erscheinungen durch den Ausfall von STH bedingt waren, erwies sich den Autoren dadurch, daß Zufuhr von diesem zu neuerlichen Wachstums der Tumoren führte.

M o o n , L i und S i m p s o n (12-1956), die nicht mit Impftumoren arbeiteten, sondern eine karzinogene Substanz - und zwar das 9,10 Dimethyl - 1,2 - dibenzanthracen - i.m. injizierten, untersuchten die Wirkung von Hypophysenextrakt, STH und ACTH bei hypophysektomierten Ratten. Im Vergleich zu einer normalen Kontrollgruppe A traten die neoplastischen Reaktionen bei einer Gruppe hypophysektomierter Tiere - B - später auf, und es wurden prozentual weniger Tiere befallen. Auch das Tumorwachstum als solches war langsamer - histologisch aber der Kontrollgruppe A

ähnlich - und die Entzündungsreaktionen waren weniger schwer. Wurden die h.e. Ratten aber zusätzlich mit Hypophysenextrakt oder in einer zweiten Versuchsreihe nicht ausgereifter Ratten mit STH behandelt, so wurde die neoplastische Reaktion wieder ganz in Gang gebracht und das Tumorwachstum glich der Kontrollgruppe A, während nach zusätzlicher Gabe von ACTH der Versuch weiter in Richtung B ablief. Hier war u.a. der Entzündungsvorgang und die Granulombildung ganz minimal und im Sinne einer Nekrose verschoben.

Ähnliche Ergebnisse haben auch N o b l e und W a l t e r s (13) mit dem gleichen karzinogenen Stoff erzielt.

Langsameres Wachstum von Tumoren bei h.e. Tieren wurde auch von verschiedenen anderen Forschern gefunden (14, 15, 16 - 20). Auch zur Frage der ACTH Wirkung auf das neoplastische Geschehen liegen weitere Arbeiten vor, nach denen meist keine Wirkung auf das Karzinomwachstum beobachtet wird (21, 22, 23) - aber auch über Hemmung wird berichtet (24), während R o b e r t s o n (25) feststellt, daß die karzinogene Reaktion sowohl mit STH wie mit ACTH bei hypophysektomierten Ratten wieder ganz in Gang gebracht werden kann. Als gegensätzliches Beispiel seien G r i f f i n und M. (26) erwähnt, die an Ratten mit der Nahrung einen Azofarbstoff verfütterten, was in einem hohen Prozentsatz zu Lebertumoren führte. Die H.E. hemmte das Tu-Entstehen wirksam. Weiter konnten die Forscher aber zeigen, (27), daß bei diesen mit Azofarbstoff gefütterten h.e. Ratten, wenn sie zusätzlich ACTH oder Cortison bekamen, sich kein Leberschaden entwickelte bzw. es zu keiner Tu-Bildung kam. Wohl würde Leberschaden und Cirrhose verursacht, wenn gonadotropes Hormon gegeben wurde.

S i m p s o n , E v a n s und L i (28) haben nach ausgiebiger Behandlung mit STH (437 Tage) bei normalen d.h. ihre Hypophyse besitzenden Ratten zahlreiche Geschwülste des lymphatischen Gewebes, der Lungen, des Nebennierenmarks und des Ovars festgestellt, während sich bei den in gleicher Weise mit STH behandelten h.e. Tieren (im Gegensatz zu 11, 12, 13, 25) keine tumorartigen Neubildungen zeigten. Der grundsätzliche Unterschied dieser Untersuchungen zu den vorangegangenen, bei denen die Tumoren durch karzinogene Substanzen oder Überimpfung erzeugt wurden, muß hervorgehoben werden.

M o n n , L i und S i m p s o n (vergl. oben) fanden bei den STH behandelten Tieren, die z.T. un- ausgereift waren, eine Parallele zwischen Körper- wachstum und Karzinogenese, wobei durch Beschränkung der Nahrungsaufnahme das Körperwachstum verringert und das Tumorwachstum verzögert werden kann.

Daß das Tumorwachstum direkt proportional zum Kör- pergewicht zunehmen kann, wurde auch von F u n k u. M. (29) beschrieben. Andererseits hat D o n t e n - w i l l (30) darauf hingewiesen, daß es durch Re- duktion der Ernährung der Kontrolltiere gelingt, das Tumorwachstum der hypophysektomierten Tiere diesen Kontrollen anzupassen, wie auch bei der Wachstums- hemmung nach H.E. ein konstantes Verhältnis zwischen Tumorgewicht- und Körpergewichtabnahme nachgewiesen wurde (29).

So führen K o r t w e g und T h o m a s (31) die Hemmung des Tumorwachstums auf eine allgemein schlech- tere Ernährung zurück, die durch Hypophysenmangel bedingt ist.

Diskussion: Die Meinung, daß irgendein Faktor der

übergeordneten Inkretdrüse Hypophyse bei der Karzinogenese neben unbekannten und bekannten - etwa physikalischen oder chemischen Faktoren - eine Rolle spielt, ist wohl nicht ganz von der Hand zu weisen.

S i m p s o n , E v a n s und L i (28) fanden bei den STH behandelten Ratten morphologische Veränderungen der Hypophyse und ziehen daraus den Schluß daß eine Änderung der Vorderlappenfunktion der Hypophyse bei der Tumorbildung eine Rolle spielt. Ch.H. L i glaubt, daß "durch den übernormalen Einfluß von STH Injektionen dynamische Veränderungen in der Hypophyse vor sich gehen, die zur Produktion eines karzinogenen Stoffes führen." Eine ähnliche Vermutung hat L i p s c h ü t z (32) - aufbauend auf den Versuchen, die zeigen, daß STH beim h.e. Tier nicht weiter tumorigen wirkt (vergl. gegensätzliche Ergebnisse bei den angeführten Beispielen), - ausgesprochen, nämlich daß in den Versuchen mit langdauernder Zufuhr von STH die tumorige Situation nicht durch eine direkte Wirkung auf die peripheren Organe, sondern durch eine Störung des intrahypophysären Gleichgewichts zwischen den verschiedenen organotropen Hormonen erzeugt wird, wobei alles dafür spräche, daß dieses Gleichgewicht abhängig sei von den Hormonen der hypophysären Erfolgsorgane wie Ovar, Testes, Nebenniere, Schilddrüse. Allerdings lägen auch Befunde vor, die vermuten ließen, daß eine tumorigene Situation auch aus einer primären Störung der organotropen Hypophysenfunktion erwachsen kann. Schließlich könnte es sich nach L i p s c h ü t z auch um eine genetisch gegebene abnorme, tumorigene Reaktionsbereitschaft der Hypophyse für Umwelteinflüsse handeln.

M o o n , L i und S i m p s o n waren sich jedenfalls darüber im klaren, daß die Widerstandsfähigkeit hypophysektomierter Tiere gegen Karzinogenese nur eine

relative, nicht eine absolute ist. In diesem Zusammenhang muß auch nochmals auf den verringerten Stoffwechsel und die allgemein schlechtere Ernährung, die durch Hypophysenmangel bedingt ist, hingewiesen werden, und die Korrelation Tumorgewichtabnahme und Körpergewichtabnahme nach H.E. hervorgehoben werden, die durch Zufuhr von HVL Extrakt zu einer Korrelation der Zunahme zu werden scheint. Unter diesem Gesichtspunkt betrachtet, gewinnen verschiedene der oben angeführten Untersuchungen einen völlig neuen Aspekt.

Aus den angeführten Untersuchungen geht hervor, daß einige Autoren dem STH auch eine direkt tumorogene Wirkung zuschreiben. Hier wird man sich vor Augen halten müssen, daß bei hoher Hormondosierung zu experimentellen Zwecken sicher Wirkungen beobachtet werden, die sich physiologisch nicht nachahmen lassen. Es liegen noch keine Befunde vor, die für eine verstärkte Sekretion des STH bei Ca-Trägern sprechen (33). Über den Gehalt dieses Hormons im Blut, im Harn und in der Hypophyse bei Tumorkranken ist nichts bekannt (33). Jedenfalls produziert die Hypophyse normalerweise nur sehr geringe Mengen von STH. Allerdings müßte hier eingeräumt werden, daß eine gesteigerte produzierende erkrankte Hypophyse eben doch Ursache eines malignen Tumors sein könnte. V o s s (4) weist auf die sich hieraus ergebende Folgerung hin, nämlich die Gefahr, die sich bei therapeutischer Anwendung von STH beim Menschen ergeben würde.

Die Mehrzahl der Untersuchungen wurde an Ratten durchgeführt. Bei der Bewertung der Ergebnisse bzw. als eine mögliche Erklärung ihrer Differenzen wird man schließlich die Unterschiede des Allgemeinzustandes, des Alters, der Art (bzw. der verschiedenen Stämme) und der Ernährung der Versuchstiere - sowie andere

Faktoren - etwa die verwendete karzinogene Substanz, die Reinheit der Hypophysenpräparate, die Höhe der Hormondosierung und die Länge der Beobachtungsperioden berücksichtigen müssen.

2.) Die Einflüsse der Nebennierenrinde.

Über die jeweilige Ausschüttung von Wachstumshormon und von adrenocorticotropen Hormon scheint die Steuerung des Wachstums zu laufen: An der Mäusehaut konnte der ACTH bzw. der Cortisoneffekt als Atrophie des Bindegewebes und der Epidermis einschließlich ihrer Anhangsgebilde nachgewiesen werden (46, 46a), während die Adrenalektomie gesteigerte Wachstumsäußerungen der Haut im Sinne von Follikelhyperplasie und verstärkter Haarbildung ergab (47), die umgekehrt durch NNR Gaben gebremst werden konnten (48). Bei der cortisoninduzierten Wachstumshemmung, die sich im Besonderen lokal durch Einschränkung entzündlichen bzw. proliferierenden Geschehens äußert, spielen dessen spezifische Stoffwechselwirkungen - beschleunigter Abbau von Eiweiß bei gleichzeitig herabgesetztem Aufbau - wahrscheinlich eine hervorragende Rolle.

Ob und inwieweit nun die Glucocorticoide - insbesondere das Cortison - auch eine Bedeutung für das Wachstum bzw. die Wachstumshemmung maligner Tumoren gewinnt, ist in den letzten Jahren ein immer wieder aufgegriffenes Problem der experimentellen Forschung gewesen.

Nach der Auffassung von Hueck und Schöber (49) bildet die Transformation des Coriumbindegewebes zu einem jungen modulationsfähigen Organ mit granulationsgewebsartigen Eigenschaften eine wichtige Vorbedingung für die Entwicklung fibroepithelialer Tumoren. Unter Cortison nun findet sich wie bereits betont, eine

Granulationsgewebisdämpfung, die mit beschleunigten Alterungsvorgängen und Hyalinisierung der kollagenen Fasern verbunden ist. Daß sich die Untersuchungen bezüglich des Cortisons nicht nur auf bindegewebige Tumoren, sondern auch auf epitheliale Tumoren erstrecken, ist verständlich im Hinblick auf die engen Beziehungen (49), die zwischen mesenchymalen Umwandlungen und epithelialen Neoplasien bestehen. Für den Teil der tierexperimentellen Untersuchungen, deren Autoren eine gewisse cortisoninduzierte Hemmwirkung auf Tumoren angeben, bleibt dagegen die Frage offen, ob sich die mengenmäßig beträchtliche Hormonzufuhr nur durch direkten Eingriff an dem Gewebe, das etwa einer lang andauernden lokalen Reizung durch karzinogene Substanzen unterzogen wird, auswirkt, oder ob daneben allgemeine Regulationsmechanismen in Gang kommen.

Die widersprechenden Ergebnisse der Tierexperimente können wenigstens zum Teil in den im vorigen Abschnitt angeführten Gründen ihre Erklärung finden.

Von verschiedenen Untersuchern (46, 49, 50, 51, 52, 53, 54) wird die Meinung vertreten, daß Cortison in hohen Dosen einen hemmenden Einfluß auf die Entstehung von Reiztumoren und die Entwicklung transplantierte Geschwülste hat. Nach Arbeiten von D o n t e n w i l l (30) bleibt aber die Hemmung des Zellwachstums bzw. der Zellteilung bei diesen Impf- und experimentell erzeugten Tumoren nicht auf das Karzinom bzw. die Karzinomentstehung beschränkt, sondern wirkt sich auf den Gesamtorganismus aus. Andererseits fanden S u l z b e r g e r u.M. (55), sowie S p a i n u.M. (56) nach Cortisonbehandlung ein gesteigertes Auftreten experimentell erzeugter Hauttumoren bei Mäusen. M a r t i n e z und B i t t n e r (57) geben an, daß das Auftreten von Lungenmetastasen bei transplantablem AdenoCa der Mamma von Mäusen durch Cortison gehemmt wird. Dagegen

konnten A g o s i n u.M. (58) eine Hemmung des lokalen Wachstums von transplantablem AdenoCa der Maus nachweisen, fanden aber eine Ausbreitung von Metastasen nur bei den Cortisontieren, während die Kontrollgruppe frei blieb. Auch nach B a l l e r g a und S c h u b i k (59) fördert Cortison die Ausbreitung von Metastasen bei transplantablem AdenoCa.

Dontenwill glaubt, daß den einzelnen Hormonen der Hypophyse und der Nebenniere keine wesentlichen kokarzinogenen Effekte auf die Ca-Entstehung zukommen und eine Wachstumshemmung durch NNR Hormone nur bei den Tieren gesehen wird, bei denen infolge erheblicher Beeinträchtigung des allgemeinen Stoffwechsels auch das Körperwachstum sistiert.

S c h o b e r (49) untersuchte neben den Cortisonwirkungen auch die des Desoxycorticosteronacetat (Doca) und der Adrenalektomie auf die Mäusehautkarzinogenese durch Benzpyrenpinselungen. Dabei war im ganzen die Wachstumsleistung der Doca und der adrenalektomierten Gruppe gegenüber den Kontrollen erhöht, während die Cortisongruppe die Kontrollen nicht erreichte. Auch einzelne andere Autoren beobachteten eine Wachstumssteigerung von Impf- und Reiztumoren unter Doca (30), aber auch hier sind gegenteilige Beobachtungen bekannt (30).

Die heute klinisch im Vordergrund stehenden Hemmwirkungen des Cortisons auf das neoplastische Geschehen im Bereich der weißen Blutzellen hat die experimentelle Forschung schon relativ frühzeitig erkannt. Schon 1944 konnten L a w und S p e i r s (44) Remissionen von spontanen lymphatischen Leukämien bei Mäusen erzielen. Im gleichen Jahr haben M u r p h y und S t u r m (42) gefunden, daß im Rattenversuch durch ACTH oder Cortison eine herabgesetzte Empfänglichkeit für transplantierte Leukämien hervorgerufen werden kann.

Umgekehrt geben neuere Arbeiten darüber Aufschluß, daß die Resistenz gegen transplantable Leukämien bei der Ratte nach Entfernung der Nebenniere abnimmt (102), während die Zufuhr von Corticoiden zur Wiederherstellung dieser Resistenz führt (nach 32).

H e i l m a n n und K e n d a l l (45) beobachteten, daß ein transplanterter l y m p h o i d e r T u m o r durch Cortisongaben zum Stillstand bzw. zur Rückbildung gebracht werden kann, während spätere Arbeiten bewiesen (32), daß das Wachstum eines transplantablem Lymphosarkoms durch Entfernung der Nebenniere gefördert werden kann. Durch diesen Eingriff wird auch das Auftreten von lymphatischen Tumoren durch Röntgenbestrahlung bei der Maus gefördert.

Eine Beantwortung der Frage, ob es unter Cortison zu einer Tumorchemmung kommt oder nicht, wird das nächste Kapitel geben. Dabei wird sich eine Sonderstellung der Lymphosarkome und vor allem der Leukämien ergeben.

III. Die klinische Bedeutung von ACTH und Cortison für die Behandlung maligner Tumoren.

1.) Der unspezifisch bessernde Effekt bei Neoplasien allgemein.

Die bei relativ hohen Cortisondosen im Tierexperiment auftretenden zytostatischen bzw. zytotoxischen Effekte haben schon 1949 und zwar im Besonderen in den USA zu Untersuchungen über die klinische Anwendbarkeit von ACTH und Cortison bei Tumorkranken geführt. Die ersten Ergebnisse wie auch die der folgenden Jahre, welche an verschiedenen Kliniken mit zum Teil

umfassenden Krankengut gewonnen wurden, unterschieden sich nicht wesentlich.

In den meisten Fällen handelte es sich um schwerstkranke Patienten, die fast alle vorher schon bestrahlt oder chirurgisch behandelt worden waren oder eine hypostatische Therapie durchlaufen hatten. Die ACTH bzw. Cortisonmedikation führt in der Regel zu einer Besserung der allgemeinen Situation der Patienten (40, 60, 61, 62, 63, 64, 66, 73, 74, 85, 88, 89, 96, 98, 103), was sich im Verschwinden oder Nachlassen der Schmerzen, Aufhören des Erbrechens, gesteigertem Appetit und Kräftezunahme bei subjektivem Wohlbefinden äußert; schließlich kann bei fiebernden Patienten ein Fiebrerrückgang erfolgen und außerdem können bettlägerige Patienten wieder gehfähig werden. Bei einigen Fällen von fortgeschrittener Anämie zeigte sich leichter Anstieg der roten Blutzahl und des Hb. Daneben wurden auch Verbesserung der Leberfunktion und Abnahme der Blutsenkungsgeschwindigkeit beobachtet.

Komplikationen, entweder hervorgerufen durch ein weiteres Fortschreiten der neoplastischen Krankheit oder durch therapiebedingte Nebeneffekte, setzten dem verbesserten Zustand der Patienten von Taylor (60) eine zeitliche Grenze. Die Behandlung lag zeitlich vor der Prednisonära (vergl. I). Es wurden 200 - 300 mg/die Cortison oder 100 - 200 mg/die ACTH oder beide Mittel im Wechsel für Perioden von 2-3 oder 6 Wochen gegeben. (60) Taylor gibt an, daß die symptomatischen Besserungen gewöhnlich 48 Stunden nach dem Beginn der ACTH Therapie bzw. 4 bis 6 Tage nach den ersten Cortisongaben auftraten. Nach Evers (103 - 1955) läßt sich das Endstadium einer Ca-Erkrankung mit 5 bis 10 Einheiten eines ACTH Präparates von verlängerter Wirkungsdauer täglich noch günstig beeinflussen. Dasselbe gilt für Cortison, wobei für perorale Anwendung

eine Dosierung von 50 bis 100 mg/die empfohlen wird. S t u h l f a u t h (40 - 1956) hat nach Prednisongaben bei inoperablen Krebskranken, die kurz vor Eintritt des Exitus standen, fast dramatisch zu nennende Besserungen des subjektiven Befindens beobachtet. Bis in die letzten Tage wurde der fortschreitende Verfall von den Patienten nicht wahrgenommen. Um diese roborierende und euphorisierende Wirkung bei inoperablem Karzinom zu erreichen, genügen nach Angaben Stuhlfauths 2-4mal 5 mg Prednison täglich, was etwa der Cortisondosierung von Everse entspricht (vergl. I).

Abgesehen von bestimmten Leukämieformen, Lymphosarkomen und der nicht eindeutig als Neoplasie definierten Lymphogranulomatose (Hodgkin), dazu ganz vereinzelt in der Literatur angegebenen Ausnahmen (siehe unten), wird aber der eigentliche sarkomatöse oder vor allem der karzinomatöse Prozess im Sinne einer Verringerung des Tu-Wachstums, der Tumorgroße bzw. einer Veränderung der malignen proliferierenden Zellen nicht beeinflusst. Obwohl Cortison die Wucherung von normalem Bindegewebe hemmen kann, ist es also nicht imstande, das Wachstum von maligne entartetem Bindegewebe oder von Karzinomen (Zusammenhänge zw. Bindegewebe und Ca unter II,2) einzudämmen.

Bei einigen Fällen von MammaCa schien die Ausbreitung des Tumors unter ACTH sogar verstärkt (60, 62 - vergl. IV, 7).

Dagegen berichten P e a r s o n und E l i e l (63) von der günstigen Beeinflussung eines Plasmazellenmyeloms im Sinne eines Tumorrückgangs, Taylor (60) von der allerdings zweifelhaften Regression eines Angioendothelioms (Ewingsarkom) und S p i e s s (65) von einem Lippenkrebs, den er $2\frac{1}{2}$ Jahre mit 8 achtzehntägigen ACTH Kuren (15 mg/die) behandelte, dabei einen Geschwulst-

rückgang erzielte und schließlich den Tumor resezierte, dessen Zellen aber unverändert waren. Die angeführten Beispiele stellen aber nur Ausnahmen der oben angeführten "Regel" dar, und fallen bei der großen Zahl der behandelten Fälle nicht ins Gewicht.

Wird der Tumor selbst auch nicht beeinflusst, so gehen die reaktiven Entzündungen, die Ödeme bzw. die Indurationen in der Tumorumgebung doch häufig zurück (61, 62, 63), was etwa bei Krankheiten der Luftwege eine merkliche Erleichterung bedeuten kann. Zwischen dieser Hemmung der Gewebsreaktion und der unspezifisch bessernden Wirkung des ACTH bzw. Cortison auf die Gesamtsituation der Patienten sieht Taylor einen möglichen Zusammenhang. Sicherlich spielt aber auch die Stimulation des Kohlehydratstoffwechsels und des Knochenmarks eine besondere Rolle bei diesem unspezifisch bessernden Effekt.

Wenn man später noch zu berücksichtigende Neoplasieformen vernachlässigt, kann zusammenfassend gesagt werden, daß es sich bei der ACTH bzw. Cortison oder Prednison Therapie maligner Tumoren um eine Behandlung der Begleitsymptome, nicht aber der Krankheit selbst, handelt.

2.) Spezifische Wirkungen bei Lymphosarkom und Leukämien.

Echte - allerdings zeitlich begrenzte therapeutische Erfolge durch eine direkte Beeinflussung des neoplastischen Geschehens werden mit ACTH bzw. mit Cortison bei bestimmten Leukämieformen und wohl auch bei Lymphosarkomatosen erzielt. Die Wirkung der Hormone bei Neoplasien des lymphatischen Bereichs ist bedingt durch eine Beeinflussung des (gesamten) lymphatischen Gewebes im Sinne

einer Reduktion. Für bestimmte Leukämieformen spielt die knochenmarkstimulierende Wirkung mit gesteigerter Erythro - Granulo - und Thrombopoese (sehr gutes Ansprechen von Agranulocytosen!) sowohl bei der Einflußnahme auf das Krankheitsgeschehen selbst als auch der Begleitsymptome eine besondere Rolle. (Als Begleitsymptome kommen z.B. in Frage: symptomatische Anämien, wie auch Blutungserscheinungen, wobei hier zu der gesteigerten Thrombopoese eine kapilarabdichtende Wirkung der Hormone hinzukommt.) Hinzu tritt außerdem eine gewisse zytostatische Wirkung bei jungen mesenchymalen Zellen.

Schon bei den ersten umfassenden klinischen Untersuchungen 1949/50 über die ACTH-Cortisonwirkung bei Patienten mit neoplastischen Krankheiten war von Taylor (60), Pearson (63) und Spiess (65) die Sonderstellung der Leukämien erkannt worden. Daneben ergab sich aber auch, daß die Lymphosarkome ebenfalls auf die Behandlung mit Tumorbeeinflussung reagierten. Neuere Arbeiten über die Behandlung von Lymphosarkomen scheinen nicht vorzuliegen. Taylor beschreibt bei 5 von 6 Lymphosarkomfällen partielle aber gut begrenzte Reduktion der Tumorgröße. Bei Leber- und Milzbeteiligung werden auch diese kleiner. Die Besserungen hielten in 2 Fällen noch ein bzw. drei Monate nach Absetzen der Therapie an (Dosierung siehe unter III, 1 - Patienten, die auf ACTH nicht reagierten, wurden mit Cortison behandelt). Pearson erreichte bei allen behandelten Patienten einen Schwund der Tumormassen - allerdings starben 4 der 6 Patienten während der Behandlung, bei deren Beginn sie sich aber schon in der letzten Phase befunden hatten. Ein Patient hatte nach einem Jahr und drei Behandlungsschüben noch keine Resistenz gegen die Therapie entwickelt - ein anderer hatte drei Monate nach Absetzen der Therapie noch kein Zeichen eines wiederwachsenden Tu. Die Pa-

tienten bekamen 100 mg/die ACTH für jeweils 18 Tage Schübe. Auch Spiess berichtet über gutes Ansprechen zweier cortisonbehandelter Lymphosarkomfälle.

Taylor und Pearson erzielten auch temporäre Besserungen der Hodgkin'schen Krankheit. Bei Hodgkin ist die heutige Methode der Wahl eines Stickstofflostbehandlung (täglich 1 bis 3 mg) kombiniert mit Cortison (100 bis 200 mg/die). Cortison unterdrückt die toxischen Erscheinungen des Stickstofflost, während es dessen zytostatische Wirkung gleichzeitig erhöht (vergl. III, 3). Heilungen wurden bisher aber nicht bekannt (39).

Da sich die Auffassung, daß die Wucherungen der blutbildenden Systeme den Geschwülsten zuzurechnen seien, immermehr durchsetzt, sollen auch die Leukämien (Leukosen), die ja innerhalb der Cortisonbehandlung maligner Tumoren das Hauptindikationsgebiet darstellen, einer knappen Betrachtung unterzogen werden. Die theoretischen Hintergründe wurden bereits erörtert.

Eine Besserung des Allgemeinbefindens wird ähnlich den übrigen malignen Tumoren auch bei den Leukämien erzielt. Entscheidend wichtig ist aber, daß bei den gutansprechenden Leukosefällen das periphere Blutbild und das Knochenmark nahezu normalisiert werden können (was im Krankengut Pearsons 2 bis 3 Wochen nach Behandlungsbeginn eintrat).

Angaben über die Dauer der Normalisierung schwanken zwischen einigen Wochen und einigen Monaten. Auch Reproduktionen des therapeutischen Effekts sind möglich. F l i e g e l und K e l l i n g (39 - 1955) haben in einer Zusammenstellung von Zahlenmaterial bis zu 3,4 Remissionen beschrieben bei einer durchschnittlichen Überlebensdauer von 17 Monaten. Fast ähnlich günstige Ergebnisse haben Taylor (60) und Spiess (66) in einigen Fällen erzielt. Nach B e g e m a n n (67)

ist die Erfolgsdauer kurz - auch T i s c h e n - d o r f f (70) äußert sich ähnlich - und eine Reproduktion selten möglich, eine Erfahrung, die schon Pearson (63) gemacht hatte. Es wird deswegen eine Kombinationstherapie von Cortison bzw. ACTH mit Folsäureantagonisten, (z.B. Aminopterin, Amethopterin) oder mit Merkaptopyrin empfohlen (67). Die Anwendung einer Dreimittelbehandlung von kindlichen Leukosen bestehend aus Bluttransfusion, ACTH und Folsäureantagonisten, die bei Ansprechen des Kindes zu einer Verdoppelung der bisherigen Wirkungsdauer führe, wird von O e h m e (71) herausgestellt. Auch eine Kombination mit Stickstofflost ist durchaus möglich, wobei die toxischen Wirkungen des letzteren durch die Hormone weitgehend reduziert werden (67, 82, 77). Auch eine tierexperimentelle Arbeit von B r a u n - s t e i n e r (69), der in indizierten Fällen möglicherweise eine therapeutische Bedeutung zukäme, sie hier erwähnt: Stickstofflost und ACTH führten zu einer verstärkten lymphoklastischen Wirkung, während die Granulozytopenie und möglicherweise auch die Thrombopenie abgeschwächt wurden. Schließlich sei noch eine Untersuchung von Pearson (63) erwähnt, der bei einem Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie (siehe unten) Cortisonacetat gleichzeitig mit Testosteron (vergl. I, 3 und IV, 2a) gab. Tumorig vergrößerte Organe (Leber, Milz, Lymphknoten) nahmen bei gleichbleibender Stickstoffbilanz deutlich an Umfang ab. Pearson folgert daraus, daß die Atrophie von normalem Gewebe durch gleichzeitige Testosterongabe verhütet werden kann.

Offen war bis jetzt die Frage geblieben, bei welchen Leukämieformen die Cortison (Prednison) bzw. ACTH Behandlung indiziert ist. Fast alle Untersuchungen hierüber gehen darin einig, daß vor allem die akuten lymphatischen Leukämien - im Besonderen die des Kindesalters - günstig beeinflußt werden. Nach Begemann (67)

sind hier in mehr als der Hälfte der kindlichen Fälle Erfolge zu erzielen. Bei Erwachsenen ist die Zahl etwas geringer. Ein etwas anderes Bild gibt Tischendorff (70). Danach werden bei akuten Leukämien - und zwar unabhängig vom Leukämietyp - nur in Einzelfällen Erfolge erzielt, während die Erfolgsquote bei den sog. kleinzelligen Leukämien des Kindesalters (wohl gleichzusetzen, mit denen die Sternberg als Leukosarkomatose abgrenzte) höher ist. Allerdings findet sich bei dieser Leukämieform - und demnach erscheint die Abweichung von anderen Untersuchern nicht sehr groß - eine auffällige Beteiligung des lymphatischen Gewebes. Nach Tischendorff findet sich diese Form auch beim Erwachsenen als Übergang eines Lymphosarkoms in eine leukämische Erscheinungsform. Auch Schulten (68) spricht nur von akuten - oft aleukämisch verlaufenden Leukämieformen bei denen in einem Drittel der kindlichen Fälle, seltener bei Erwachsenen, ausgezeichnete Erfolge mit einem sich weitgehend normalisierenden Blutbild und Allgemeinbefinden zu erwarten seien. Auch Tischendorff schlägt einen Versuch bei aleukämischen Leukämien vor. Von Pearson, der neben akuten lymphatischen auch akute myeloische Leukämien erfolgreich behandelte, läuft die Skala der Meinungen über Begemann (67), der bezüglich der erfolgreichen Behandlung akuter myeloischer Leukämien eine abwartende Haltung einnimmt und betont, daß die beiden Leukämieformen zytologisch nur selten klar unterschieden werden können, zu Schulten (68), der nur von akuten Leukämien spricht, zu Stuhlfauth (40), der die Cortisonapplikation bei der myeloischen Form der Leukämie für erfolglos, ja sogar schädlich hält. Allerdings gesteht Stuhlfauth der akuten myeloischen Leukämie mit Vorbehalt dann eine Sonderstellung zu, wenn sie nach Bernard mit exzessiv hohen Cortisondosen (3 bis 5 gr) innerhalb von wenigen (3 bis 4) Tagen behandelt wird. Es sind

gelegentlich neben Fehlschlägen auch Remissionen bei Myelobastenleukämien erzielt worden (39). Nach Öhme (71) werden diese aber nur dann beeinflusst, wenn ein Ausreifen der Zellen unterblieben ist. Das vermehrte Auftreten von granulierten Zellen - also von jugendlichen Promyelozyten - verschlechterte die Prognose erheblich. Tischendorff (70) erwartet nur dann eine Wirkung, wenn sich hinter der Myeloblastose eine Agranulozytose (myeloblastische Reaktionsphase) verbirgt.

Pearson u.M. und Taylor u. M. (63, 60 - 1949/50) berichten über gewisse Erfolge bei chronisch lymphatischen Leukämien mit Rückgang der Schwellungen von Leber, Milz und Lymphknoten, allerdings ohne daß es zu entscheidenden Änderungen des weißen Differentialblutbildes kam, was auch neuere Arbeiten bestätigen (96 - 1955). Hier stehen wirksamere Mittel zur Verfügung. Nach Tischendorff wird bei chronischen Lymphadenosen durch die Hormone lediglich das Begleitgeschehen der symptomatischen hämolytischen Anämie beeinflusst.

Fast immer wirkungslos ist die ACTH-Cortisonanwendung bei chronischen Myelosen. Eine Ausnahme stellt wohl die Arbeit von Spiess (66) dar, der bei einer myeloischen Leukämie - allerdings muß hier weiter einschränkend gesagt werden, daß nicht angegeben ist, ob es sich dabei um eine akute oder chronische Form handelte, einen mäßigen Einfluß auf das Blutbild beobachtete.

Vollkommen aussichtslos scheint auch die Behandlung der monozytären Leukämien zu sein (39, 63).

Für die Dosierung gilt die heute übliche Methode hoher Anfangsdosen und mittlerer Behandlungsdosen bei langsamen Absetzen der Therapie. Begemann (67 - 1955) gibt

bei Erwachsenen (bei Kindern ist die Dosierung niedriger) einige Tage lang 200 mg Cortison, um dann auf die Hälfte zurückzugehen. Zweckmäßigerweise wird diese Therapie durch kochsalzfreie, flüssigkeitsarme Kost und Zugaben von Kalium (täglich 2 bis 3 gr Kalium citricum) unterstützt. Das Absetzen von Cortison muß langsam erfolgen, am besten indem man vorübergehend ACTH zugibt und dann die Therapie in langsam abnehmenden ACTH Dosen auslaufen läßt. Bei Pearson (1950) liegt die Dosierung höher: Bei Kindern 100 bis 200 mg, bei Erwachsenen 200 bis 400 mg Cortison und zwar jeweils geteilt in 4 Dosen à 6 Stunden. ACTH Dosierung: 50 bis 100 mg/die bzw. 100 bis 200 mg/die.

Stuhlfauth (1956) gibt ACTH und Prednison von vorneherein gleichzeitig. Begemann hat Stoßbehandlungen nach Bernard und Deltour bei Erwachsenen mit überraschendem Effekt durchgeführt (2 mal wöchentlich 1000 mg Cortison oder einmal 3000 mg als Einzelgabe) Kranke mit schwerer Blutungsbereitschaft konnten fast schlagartig aus einem lebensbedrohenden Zustand gerissen werden. Allerdings waren wesentliche Veränderungen des Differentialblutbildes hierbei in der Regel nicht zu erzielen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß im wesentlichen akute Leukämien und zwar im besonderen lymphatische zum Teil auch aleukämische Formen günstig beeinflußt werden. Nicht immer bzw. nur unter gewissen Kautelen sind Erfolge bei Myeloblastenleukämien zu erwarten. Die Besserungen der chronisch lymphatischen Leukämien sind vor allem symptomischer Art. Aussichtslos ist die Behandlung monozytärer und chronisch myeloischer Leukämien.

3.) Die Kombination mit Stickstofflost.

In einer Arbeit aus dem Jahre 1955 veröffentlicht M c C a r t h y (77) eine Methode zur Behandlung

maligner Tumoren, die wegen ihrer außerordentlichen Wichtigkeit hier ausführlich beschrieben werden soll. Die Arbeit berichtet über eine kombinierte Stickstofflost - ACTH (u. zw. Cortison) Therapie, die bei 100 Karzinompatienten, die sich bereits in fortgeschrittenem oder gar im Endzustand der Erkrankung befanden und die vorher auf anderen Wegen erfolglos behandelt worden war, angewendet wurde. Bei 16 Patienten wurden ungewöhnliche zeitliche Remissionen (bis zu 3 Jahren) - oft verbunden mit Tumorstillstand oder Rückgang - erreicht. 15 Patienten zeigten eine erfreuliche Linderung der Krankheit mit Lebensverlängerung und gesteigertem Wohlbefinden. Mäßige Erfolge waren bei 29, geringe oder gar keine bei 40 Patienten zu verzeichnen. Lebensverlängerung trat nur bei Patienten auf, die mit einer deutlichen Linderung der Symptome reagierten.

M c C a r t h y glaubt, daß die Resistenz der neoplastischen Zellen durch gleichzeitige Anwendung von 2 oder mehr Modalitäten hinausgezögert werden kann. In dieser Hinsicht erscheint ihm seine Kombination ideal, weil beide zur Verwendung kommenden Substanzen antimitotisch und lympholytisch wirksamen sind, was einen synergistischen Effekt auf die neoplastischen Zellen möglich erscheinen läßt (vergl. hierzu III, 2). Während dagegen Stickstofflost eine radiomimetische Wirkung habe, könnten ACTH bzw. Cortison gewisse Neoplasmen radiosensitiver machen (zusätzliche Bestrahlung etwa bei weit verbreiteten Lymphomen). M c C a r t h y glaubt, daß eine Anwendung seiner Flexiblen und noch technisch zu verfeinernden Methode bei gleichzeitiger Bestrahlung und Triäthylenmelamingaben in frühen Krebsphasen noch bessere Erfolge erwarten läßt, da ein gutes Ansprechen auf die Therapie auch bei noch nicht fortgeschrittener Krankheit beobachtet worden ist. Zusätzliche Triäthylenmelamingaben scheinen besonders bei gastrointestinalem Karzinom mit Lebermetastasen indiziert zu sein. Weiter wird die kombinierte Stickstofflost -

ACTH (Cortison) Therapie auch als postoperative Behandlung nicht resezierbarer bzw. nicht vollständig resezierbarer Tumoren empfohlen. Schließlich vermindern ACTH bzw. Cortison die durch Stickstofflost verursachte Knochenmarksdepression, die Übelkeit und das Erbrechen. Cortison war wirksamer als ACTH bei Prostata- und MammaCa (siehe IV, 7).

Dosierung: Die Patienten erhielten eine niedrige Salz- und eine hohe Proteindiät. In notwendigen Fällen Bluttransfusionen und Antibiotica etc. Die Behandlung wurde in Form von einigen Therapiestößen von 5 bis 6 Tage Dauer bei einmonatlichen Intervallen durchgeführt. Stickstofflost wurde in fünfprozentiger Glucoseinfusionen verabreicht und zwar 0,1 mg/die, pro kg Körpergewicht für jeweils 5 Tage, beginnend am zweiten Tag des Krankenhausaufenthaltes. ACTH wurde wenigstens 12 bis 18 Stunden vor dem Stickstofflost gegeben und zwar durchschnittlich 60 bis 80 Einheiten alle 6 Stunden. Am letzten Tage graduelle Verminderung der Dosis. Für Cortison war die tägliche Gesamtdosis 300 bis 400 mg und zwar jeweils 4 stündlich 50 bis 75 mg. Die Cortisonpatienten wurden auch noch nach der Entlassung auf einer Erhaltungsdosis von 100 bis 200 mg und 3 bis 4 Kalium bei sonst niedriger Salzdiät gehalten.

4.) Die Kombination mit Antibiotika.

Versuche einer kombinierten Ca-Behandlung mit ACTH, Aureomycin und Bluttransfusionen durch M a g u i r e und M c E h o n e (78) zeigten zunächst ermutigende Resultate, erfüllten dann aber doch nicht die Erwartungen, die man in sie gesetzt hatte (79). M c G r e e - g o r und L w e i s (80) halten sogar weitere Versuche in dieser Richtung für zwecklos, während B a r n a r d und K e s s l e r (81) einer modifizierten Form (Cortison anstelle von ACTH, andere Anti-

biotika - dazu hohe Dosen Kalium, um Elektrolytstörungen, die zum Teil einer minderalocorticominetischen Wirkung der Antibiotika zugeschrieben werden, zu vermeiden) der Maguire- Mc Elhoneschen - Methode gewisse lebensverlängernde Momente zuschreiben. Barnard und Kessler bezweifeln dabei allerdings die Virustheorie des Krebses, auf der Maguire und Mc Elhone fußen. Letztere glauben, den durch eine chemische, physikalische oder hormonelle Ursache aktivierten und damit pathologisch mitosewirksamen zelleignen Virus mit Antibioticis angehen zu können, nachdem dieser durch ACTH zugänglich gemacht worden sei. Interessant ist in diesem Zusammenhang ein Zufallsergebnis von B e i g l b ö c k und C l o t t e n (92), daß nämlich Penicillin eine Stimulation der NNR hervorruft - offenbar auf dem Wege der Ausschwemmung von ACTH aus der Hypophyse, denn es konnte nach Penicillingaben eine vermehrte 17-Ketosteroidausscheidung im Harn nachgewiesen werden (vergl. IV). Die Kombination mit Antibioticia erscheint insofern einleuchtend, als diese eventuelle sekundäre Infektionen, die durch ACTH oder Cortison verschleiert sein können - eine Erwägung, die besonders bei BronchialCa zutrifft, aber auch bei anderen malignen Prozessen in Frage kommt - angehen zu können.

5.) Cortisonwirkungen bei der Strahlentherapie.

Größere Bedeutung hat die Tatsache, daß Cortison den Symptomen der Strahlenkrankheit, des Strahlenschocks entgegenwirkt bzw. davor schützt, und so eine Strahlentherapie über die üblichen Dosen hinaus ermöglicht, so daß z.B. die Bestrahlung auf weitere Metastasen ausgedehnt werden kann. Darüber hinaus können auch durch Bestrahlung verursachte Läsionen - etwa pleuro - pulmonäre Reaktionen - zum Verschwinden gebracht werden, was nach M è t r e a u (73-1956) auch eine Möglichkeit in die Hand gibt, Metastasen von solchen Läsionen zu differenzieren. F r i e d e n b u r g und

R u b e n f e l d (74) heben die Rolle des Cortisons zur Verhinderung der Lungenfibrose (Fibroatelektase) in der Reizungszone von intensiv bestrahlten BronchialCa ebenfalls besonders hervor. Cortison, das in Dosen von 100 mg/die per os eine Woche vor der Bestrahlung beginnend bis 2 Wochen danach gegeben wurde, wirkt dabei entweder als Inhibitor der Zellaktivität oder es intensiviert den Rückgang des Bindegewebes, so daß das vorherige Gleichgewicht zwischen Bildung und Verfall wieder hergestellt ist, B o d e n u.M. (75) gaben in einem Fall Cortisonacetat vom 10. Bestrahlungstag an und zwar 120 mg/die für jeweils 21 Tage, um dann innerhalb von 8 Tagen auf Null zu reduzieren. Sie berichten, daß die Symptome der Strahlenkrankheit wie Müdigkeit, Appetitlosigkeit ect. schon 24 Stunden nach Beginn der Cortisonacetatbehandlung verschwanden. Auch die durch die Strahlen verursachten Hautveränderungen (Erytheme), wie auch Entzündungsvorgänge und Ödeme in der Tumorumgebung (vergl. III,1) schienen günstig beeinflusst, während kein Beweis für eine Beeinflussung der Radiosensibilität des Tu gegeben schien.

Mc Carth (III,3) glaubt sogar, daß gewisse Neoplasen durch die Applikation von Cortison radiosensitiver würden. H o u g h t o n und W a l t e r (76), die Bestrahlung und ACTH bei 4 BronchialCapatienten kombiniert hatten und auch über einen Rückgang der Strahlenkrankheit berichten, verloren 2 dieser Patienten durch Sekundärinfektionen (bei 3 der 4 Patienten waren solche aufgetreten) trotz Gabe von Antibiotika (vergl. III,4). Auch Boden (75) glaubt, daß die Gefahr einer schweren Sepsis bei BronchialCa am größten ist, mißt aber dieser Gefahr bei anderen Ca-Fällen keine allzu große Bedeutung bei. Métreau (73) berichtet über ganz außerordentlich günstigen Wirkungen von Cortison und seinen Derivaten auf Strahlenkrankheit und Strahlen-

läsionen, verlangt aber, daß ausreichend dosiert wird - je nachdem wie die Gesamtstrahlenmenge zunimmt, bis zu 400 mg Cortison. Durchschnittlich gibt er bei Patienten mit noch gutem Allgemeinbefinden 150 mg/die Cortison bzw. 60 mg Hydrocortison bzw. 30 mg Metacortandracine beginnend nach den ersten Ermüdungserscheinungen - varrierend im Laufe der Behandlung - während nach Ende der Bestrahlung fortschreitend auf geringe Dosen übergegangen wird und kleinere Unterhaltungsdosen (50 bis 100 mg Cortison bzw. 5 bis 15 Metacortandracine) über größere Zeiträume weiter appliziert werden.

A n h a n g

- 1) Zur Bekämpfung chronischer Schmerzzustände bei inoperablem Ca, die durch Analgetika nicht mehr zu coupiere sind, führt G u m r i c h (151-1951) H y p o p h y s e n - I m p l a t a t i o n e n mit Kälberhypophysen durch. Auftreten von Prolan im Urin deckt sich mit dem Beginn der Besserung, die etwa 10-12 Wochen anhält. Am Ende dieser Zeit ist Prolan im Urin nur noch ganz gering oder gar nicht mehr nachweisbar. Erneute Implantationen sind möglich, werden sogar empfohlen, damit kein plötzlicher Verfall eintritt. Wichtig ist, daß die Hypophyse nicht zu spät eingepflanzt wird. Sie soll spätestens eine viertel bis eine halbe Stunde nach Tod des Kalbes vorgenommen werden, wobei während dieser Zeit der Kalbskopf durch ein Thermophor warmgehalten werden muß. Gumrich erzielte Appetitsteigerung, Gewichtszunahme, Euphorie und Schmerzf়reiheit. W o l f e r s (152-1954) erzielte durch Hypophysenimplantationen nach der Methode Gumrichs nur in 3 von 100 Fällen eine kurzdauernde (4, 8 und

13 Tage) Schmerzstillung. Wolfers wirft auch die Frage auf, ob die Hypophysenimplantation bei Karzinomen der Sexualsphäre nicht contraindiziert sei, da dem Körper gonadotropes Hormon zugeführt werde (vergl. IV). Schließlich sei auch die Zufuhr von STH (vergl. II,1) durch die Implantation zu bedenken.

- 2) Röntgenbestrahlung der normalen Hypophyse zur Beeinflussung von Tumorwachstum wurden z.T. ohne (133) z.T. mit Erfolg (134- malignes Melanom) durchgeführt.
- 3) Kurzwellendurchflutungen im Bereich des Endokriniums - insbesondere der Hypophyse - führt S c h l i e p - h a k e (153) bei Tumorpatienten durch. Die Erfolge sind z.T. sehr beachtlich. Tritt nach 3 Monaten eine Besserung ein (Allgemeinbefinden, Gewicht etc.), dann kann damit gerechnet werden, daß sie weiter anhält. Einige der Kranken wurden über 4 Jahre mit Hypophysendurchflutungen behandelt und die Besserung konnte soweit gehen, daß Kranke wieder voll arbeitsfähig wurden.

Auf der Kurzwellendurchflutung der Hypophyse beruht auch eine von Schliephake entwickelte Methode zur Frühdiagnose des Krebses. Das Serum-Chólesterin steigt nach Hypophysen-Durchflutungen bei allen jungen, gesunden Menschen an. Beim Krebskranken fällt es ab. Mit dieser Methode, die vorläufig laboratoriums-technisch noch schwierig ist, kann eine Frühdiagnose mit cr. 90% Wahrscheinlichkeit gestellt werden.

IV. Die Sonderstellung des Mammakarzi- noms und des Prostatakarzinoms.

1) Sexualhormone und Tumorgenese.

Der "estrogen dependent" und der "nonestrogen dependent" Typ des MaCa.

Die Krebsforschung hat bis heute an die 300 exogene (K.H. Bauer - 93) physikalische bzw. chemische - jedenfalls aber körperfremde Karzinogene gefunden. Nicht (93) oder wenigstens nicht eindeutig (vergl. Kap. II STH etc.) gelungen ist es dagegen endogene - also körpereigene d i r e k t krebsauslösende Substanzen mit Sicherheit nachzuweisen.

Bei der Suche nach endogenen Krebsnoxen war der Verdacht immer wieder auf die Hormone gefallen. Versuche von T o n u t t i (143) lassen die Annahme zu, daß die Reaktionsfähigkeit der verschiedenen Organe, sowohl die Entzündungs- und Abwehrbereitschaft, wie auch die Tendenz zur Tumorbildung bzw. zum Tumorwachstum wesentlich von der spezifischen hormonalen Stimulierung der betreffenden Organe abhängen kann; das Diphtherietoxin z.B. führt nur dann zu einer hämorrhagischen Entzündung der Hoden, wenn gleichzeitig gonadotropes Hormon einwirkt - im Nebennierenbereich führt das Gift nur unter der Voraussetzung der ACTH Zufuhr zu einer toxischen Schädigung.

Im Bereich der Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Endokrinium und Krebsgeschehen nehmen die Sexualhormone und die von ihnen besonders stark beeinflussten Gewebe den weitesten Raum ein. Im Mittelpunkt dieser Forschungen stehen die sekundären Geschlechtsdrüsen Mamma und Prostata

(weniger die Samenblase).

Es ergaben sich tierexperimentell und vor allem durch klinische Beobachtung Anhaltspunkte, die zeigten, daß die Geschlechtshormone zwar *n i c h t d i r e k t* karzinogen wirken, bzw. daß sie keine spz. tumorerzeugende Potenz haben, daß sie aber bei übermäßiger Zufuhr in ihren hormonalabhängigen Organen die Krebsentstehung fördern, während ihr Ausfall diese hemmt. Es wird aus diesem Grund von "*b e d i n g t*" krebsauslösenden Wirkungen der sexualen Hormone gesprochen. Diese Definition wurde vor allem von *B u t e n a n d t* und *K a u f m a n n* (99) auf Grund von ausgedehnten tierexperimentellen Untersuchungen mit Follikelhormon geprägt. Danach kann durch unphysiologisch hohe Follikelhormondosen nur bei krebsselasteten Tierstämmen (Versuche vor allem mit Mäusen), bei denen durch Inzucht über viele Generationen immer wieder in einem bestimmten Prozentsatz Brustdrüsenkarzinome auftreten, eine verfrühte und vermehrte Tumorbildung erzielt werden. Bei nicht belasteten normalen Tieren entsteht dagegen kein Karzinom. Durch Kastration kann bei den Inzuchtstämmen die Tumorbildung verhindert werden.

Klinisch war für die kokarzinogene Wirkung der Östrogene die Tatsache aufschlußreich, daß kastrierte Frauen einen gewissen Schutz gegen die Entwicklung von MammaCa besitzen - ihre Erkrankungsziffer beträgt nur 10% der statistisch errechneten Durchschnittszahl (131). Da die Beziehungen der Androgene bzw. des Testosterons zum Karzinom der Vorsteherdrüse ähnlich denen des Follikelhormons zum MammaCa sind, erscheint es verständlich, daß in früher Jugend kastrierte Männer (Eunuchen - China, Türkei -) fast nie an einem Prostatakrebs erkrankten (93, 99). Andererseits ist bekannt, daß der Brustkrebs bei

Schwangeren, deren Östrogenspiegel im Blut erheblich angestiegen ist, häufig einen besonderen bösartigen Verlauf nimmt.

Es sei hier eingefügt, daß abgesehen von der Bedeutung der weiblichen Hormone insbesondere der Follikelhormone für die Entwicklung und das spätere Wachstum der Brustdrüse wie für die starken Wachstumsimpulse während der Schwangerschaft, das Drüsenparenchym auch gegen Ende eines jeden Intermenstruums, entsprechend der zunehmenden Konzentration der weiblichen Wirkstoffe, geringe Wachstumsimpulse empfängt. (142) Östrogen induziert ist auch der Brustkrebs bei Männern, die wegen eines Prostatakarzinoms über lange Zeit mit hohen Dosen weiblichen Sexualhormonen behandelt wurden, wobei die Deutung dahin geht, daß hier eine sonst nicht zur Manifestation kommende Veranlagung für Brustkrebs besteht. Schließlich sei darauf hingewiesen, daß gutartige Mastopathien, die bevorzugt Frauen in der zweiten Hälfte der Geschlechtsreife befallen und die als Ausdruck einer endokrinen Störung angesehen werden, maligne entarten können. Für die Mastopathie wird sowohl vermehrte Follikelhormonwirkung (99, 144), als zu geringe Follikelhormonproduktion (140) verantwortlich gemacht.

Die kokarzinogene oder bedingt karzinogene Wirkung der Östrogene (allg. der gleich geschlechtlichen Hormone) beruht vor allem auf einem stimulierenden Einfluß auf die Mitogenese (Proliferation) der abhängigen Organe bzw. die dort nach Anlage oder Veranlagung schon bestehenden oder sich entwickelnden Tumoren.

Auf der anderen Seite gibt die Tatsache zu denken,

daß die karzinomatöse Entartung der weiblichen Brustdrüse in der Mehrzahl der Fälle erst zur Zeit der Menopause auftritt, in einer Zeit also, in der die Follikelhormonproduktion zumindest geringer geworden ist - ja, daß dieses Hormon bei älteren Frauen jenseits der Klimax bzw. bei Frauen, die seit mindestens fünf Jahren in der Menopause stehen (145) sogar wachstums- bzw. mitosehemmend auf das Mammakarzinom und seine Metastasen wirken kann. Zur Frage des gehäuften Auftretens von MammaCa in der Menopause besagt die Auslegung B o t t e l h o ' s (141), daß ein langer Zeitraum zwischen der Wirkung des reizenden Faktors und dem Auftreten der Geschwulst bestehen kann, während Wanke (140) die Auffassung vertritt, daß es weniger das proliferierend wirkende Follikelhormon ist, das die örtlichen Bedingungen in der weiblichen Brustdrüse schafft oder begünstigt, die schließlich die gewebliche Grundlage für die Entstehung eines Ca darstellen, als vielmehr eine allgemeine Dysharmonie im Zusammenspiel endokriner Drüsen - im besonderen von Hypophyse, Ovar und Nebennierenrinde. Abgesehen von diesen Erwägungen streitet aber auch Wanke nicht ab, daß jede Proliferation von Geweben - wie sie etwa durch das Follikelhormon (F.H.) geschaffen wird - Ausgangspunkt eines Ca sein könne (vergl. hierzu auch Lacassagne (10) unter IV, 3).

Auf Überlegungen dieser Art, verschiedenen Testmethoden, die noch erläutert werden, klinischen Erfahrungen mit der Hormontherapie der Kastration und bilateralen Adrenalektomie (A.E.), ist es zurückzuführen, daß in der amerikanischen Literatur zwischen einem ESTROGEN DEPENDENT und einem NONESTROGEN DEPENDENT Typ des MammaCa unterschieden wird.

Eine besondere Bedeutung bei dieser Unterscheidung

kommt wohl der Erfahrungstatsache (IV, 3) zu, daß die A.E. nach Kastration - beide Operationen bedeuten ja Ausschaltung der stimulierenden Östrogene bzw. ihrer Quellen - meist nur dann wirksam ist, wenn schon durch die vorausgegangene Kastration Besserungen erzielt worden sind.

Es kann also schon gefolgert werden, daß die NNR-Faktoren, die das Wachstum des Mammakarzinoms und seiner Metastasen fördern, nicht bei allen Brustkrebsformen wirksam sind.

2a) Sexualhormone und Tumorbehandlung

=====

Jeder lebende Organismus besitzt unter normalen Bedingungen gleichzeitig männliche und weibliche Geschlechtshormone. Je nach Geschlecht überwiegen entweder die männlichen oder die weiblichen Prä- und Wirkstoffe. Zwischen Androgenen und Östrogenen besteht neben allgemeinen synergistischen Wirkungen wie z.B. anabolen Effekten (Eiweißsynthese) ein deutlicher Antagonismus d.h. die Wirkung des einen Hormons wird durch das andere (95) aufgehoben. Dieser Antagonismus wirkt sich natürlich vor allem im Bereich der Fortpflanzungsorgane einschließlich der sekundären Geschlechtsdrüsen aus. So wirkt Testosteron z.B. auf die Brustdrüse entspannend und wachstumshemmend (106), während das Follikelhormon in diesem Organ die Proliferation unterhält und verstärkt.

Auf der Einsicht, daß das F.H. ein bedingt karzinogener Faktor ist, der durch seine Proliferationswirkungen eine der Bedingungen für das Wachstum eines nach Anlage schon bestehenden Malignoms der Mamma darstellt, beruht der Gedanke, dieses

Karzinom und seine Metastasen mit dem antagonistischen androgenen Hormon anzugehen. Für das MammaCa wurde diese "c o n t r a - s e x u e l l e Hormontherapie" erstmals 1939 von Ulrich und Loeser vorgeschlagen. H e r b s t wies dann 1941 auf die Möglichkeit hin, den Prostatakrebs mit Östrogenen anzugehen und dehnte damit die kontrase sexuelle Hormontherapie auch auf dieses Karzinom aus.

Die heterologe Hormontherapie beruht in erster Linie darauf, daß durch Erhöhung des Blutspiegels der hier geschlechtsunspezifisch wirkenden Keimdrüsenhormone die Sekretion des übergeordneten glandotropen also des gonadotropen Hormons des HVL gehemmt wird und somit der adaequate Reiz zur Bildung der proliferationsstimulierenden Hormone - des F.H. im Ovar bzw. des Testosterons in den Testen - ausfällt. K a i s e r (105) glaubt mehr an eine allgemeine Bremsung der HVL Sekretion, von der das gonadotrope Hormon nur mitbetroffen ist, denn er weist ohne weitere Stellungnahme darauf hin, daß die HVL Sekretion bei MammaCa auch durch Hormone wie Cortison bzw. die Kombination Cortison - Schilddrüsenhormon gebremst werden könne, ja, daß diese Hormone zur HVL Hemmung bei diesem Krankheitsgeschehen angewandt wurden. Es sollen hier auch die Untersuchungen von S e g a l o f f und M. (113, 114) angeführt werden, die einen Hinweis für die Hemmwirkung der peripheren Hormone auf die HVL Sekretion bzw. die des betreffenden glandotropen Hormons geben: Nach Testosterongaben beim MammaCa nahm die Ausscheidung des Gonadotrophins durchschnittlich von 171 M.E./24 Std. auf 18 M.E. ab bzw. verschwand in einigen Fällen völlig. Bei diesen letzten Fällen konnte allerdings meist keine Besserung erzielt werden, so daß der Grad der HVL

Hemmung nach Ansicht der Untersucher nichts über die Beeinflussung des Tumors aussagt. Als Zeichen einer Besserung ließ sich dagegen regelmäßig ein Abfall der Kreatinurie nachweisen. Prognostisch günstig scheint auch der Abfall der Glucocorticoide im Harn zu sein (131). Eventuell kann hier eine Bremsung der gesamten HVL Tätigkeit verantwortlich gemacht werden, die sich dann natürlich auch auf die Sekretion der NNR auswirkt. Diese von D r i e - s e n (131) mit Vorsicht gegebene Interpretation würde der Anschauung Kaisers (s.o.) recht geben. Für eine Hemmung der gesamten Hypophysentätigkeit spricht auch eine Beobachtung von B o r m a n n und L o e s e r (90) die unter kontrasexueller Behandlung Myxödementstehung durch Unterfunktion der Schilddrüse sahen. (Die Behandlung wurde deswegen mit Thyreoidapräparaten unterstützt.)

Wenn es sich tatsächlich um eine Herabsetzung der Gesamtfunktion des Hypophysenvorderlappens handelt, könnte erwogen werden, ob diese Umstellung innerhalb des übergeordneten Inkretorgans nicht auch für die Verlangsamung des Krebswachstums mitverantwortlich ist. Es würde damit eine Annäherung an den Zustand des Hypophysenmangels geschaffen, der nach Kortwig und Thomas (31 - vergl. II) einen allgemein schlechteren Stoffwechsel bedingt und so das Tu-Wachstum hemmt. In diesem Zusammenhang gibt andererseits aber auch die von Lippschütz (32 - vergl. II) ausgesprochene Vermutung zu denken, daß nämlich durch die Störung des intrahypophysären Gleichgewichts der organotropen Hormone, das vor allem abhängig von den Hormonen der Erfolgsorgane ist, überhaupt erst die Ursache für das Entstehen einer tumorigen Situation geschaffen werden könne. Demnach wäre es also nicht gleichgültig, ob der

Hypophysenvorderlappen in allen seinen Funktionen mehr oder weniger gleichmäßig eingeschränkt wird oder durch alleinige Bremsung der Gonadotrophinsekretion gestört wird.

Außer der hypophysen Beeinflussung, die zur hormonalen Kastration führt, hat die heterologe Hormontherapie eine allgemein roborierende Wirkung. Dazu besteht durchaus die Möglichkeit, daß die gegen geschlechtlichen Hormone auch einen direkten Einfluß auf die neoplastischen Zellen im Sinne eines zytostatischen Effekts haben (97, 98).

Nach Kaiser (105) wird auch das oft erheblich beeinträchtigte Allgemeinbefinden während der Bestrahlungstherapie durch die Steroidhormone bekämpft. In einer Arbeit über die kontrase sexuelle Hormontherapie des Genitalkarzinoms der Frau erwähnt V a s t e r l i n g (97), daß durch eine vorausgehende intensive Bestrahlung (des Ovars) der Ausfall des F.H. erst garantiert werde.

Auf die Sexualhormonbehandlung von malignen Tumoren im Bereich des Genitale und anderer Organe (97. 106, 117 - 124) soll hier nicht näher eingegangen werden, da sonst der Rahmen dieser Arbeit gesprengt würde. In der Literatur finden sich jedenfalls keinerlei Hinweise, ob z.B. nach einer Wertheim'schen Totalextirpation je eine Adrenalektomie oder eine Hypophysektomie durchgeführt wurde, um restliche Keimdrüsenquellen, die evtl. ja einen fördernden Einfluß auf metastatische Tochtergeschwülste haben könnten, zu eliminieren. Zu der unter IV, 1, bereits erwähnten gleichgeschlechtlichen Hormonbehandlung bei Brustkrebs jenseits der Klimax und vorgeschrittenem Alter (99, 105, 106, 125 - 128; Versuche mit Testosteron

bei ProstataCa: 128a) sei noch gesagt, daß P e a r - s o n , West und M. (88) in ihrem Krankengut vor allem auch jüngere, praeklimakterische Frauen von der nicht östrogen abhängigen Form des Brustkrebses sahen, die sich mit pharmakologischen Östrogen-dosen behandelten, wobei es alldering nur zu leichten Wachstumshemmungen, ohne echte objektive Remissionen kam, während solche mit den gleichen Östrogendosen (nach Everse - 98 - hohe Dosen) bei 40-50 % der postklimaterischen Frauen erreicht wurden. Die gleichen Autoren (88) haben drei Patientinnen, die auf chirurgische Kastration hin keine Besserung zeigten, also wahrscheinlich der nonestrogen dependent Form des MammaCa zuzurechnen sind, mit Cortison in hohen Dosen (200 - 300 mg) behandelt, und dabei in allen drei Fällen objektive und symptomatische Remissionen erzielt. Die Hyperkalzämie ging zurück und das Urinkalzium zeigte wieder einen normalen Spiegel (vergl. IV, 5). Da die fortlaufene Cortisonbehandlung zu Osteoporose führen kann, wird die Kombination Cortison - Testosteron bzw. das nicht virilisierende Methyolandrostendiol (-Everse - vergl. I, 3 - 98) empfohlen. Nicht klar ist, ob Testosteron als solches bei dieser MammaCa Form wirksam ist. Botelho gibt ebenfalls für diesen Brustkrebstyp bemerkenswerte Remissionen durch Cortison an.

Von der Bremsung der gonadotropen Hypophysenfunktion durch die kontrase sexuelle Hormontherapie (gleichgeschlechtliche Hormone haben diese Wirkung selbstverständlich auch) bei MammaCa und ProstataCa kann auch in günstigen Fällen - abgesehen von einigen echten Heilungen des Karzinoms der Vorsteherdrüse durch Orchiektomie und Östrogene (K.H. Bauer -93-) - nur eine Wachstumsverlangsamung der Primärtumors -

allerdings mit regressiven Veränderungen des Tu-Parenchyms bei gleichzeitiger Zunahme des Bindegewebes (106) - und der Weichteilmetastasen (auch Lungenmetastasen (115) werden günstig beeinflußt) bei gleichzeitiger Rekalzifikation von Knochenmetastasen mit einem Verschwinden der von diesen ausgehenden lästigen Schmerzen erwartet werden, nicht aber eine Vernichtung des Krebsgewebes im Sinne einer Heilung (97, 99, 105, 106, 141).

Nach Angaben Kaisers (105) ist durch die Hormontherapie in 20 % Rekalzifikation osteolytischer Metastasen und in 75 % eine rasch eintretende allgemeine Besserung beim MammaCa erreicht wurden, wobei aber nicht angegeben ist, in wieviel Prozent der Fälle überhaupt osteolytische Metastasen vorhanden waren. E v e r s e (98) sieht in dem nicht virilisierenden anabolen Steroid Methyl-Androstendiol, das in Dosen gegeben wird, die ungefähr zweimal so hoch sind wie die des Testosteronpropionats, eine bedeutende Neuerung für die Hormontherapie des Mammakrebses (Gefahren siehe IV, 2b).

Je ähnlicher die Tu-Zelle dem Mutterboden ist, desto empfindlicher scheint sie auf die Sexualhormone zu reagieren (106). Die Hormone wirken nie bei undifferenzierten Tumoren (105), selten bei Milchgangskarzinomen (Ductuskarzinom). Die reifen Tumore - AdenoCa, papilläre Karzinome - dagegen sprechen gut an. Weiter läßt die Hormontherapie erhoffen, daß bei hämatogener Aussaat hormonal geschädigter Tu-Zellen, deren Angehen und Vermehrung erschwert wird. Jedenfalls ist die Hormontherapie keine Konkurrenzbehandlung für Operation und Bestrahlung, sondern eine zusätzliche Methode bei fortgeschrittenem Leiden (99, 106).

Die Entfernung des Primärtumors und die Kastration (vergl. IV, 1) behalten also weiterhin ihre hervorragende Bedeutung bei. Die operative Kastration wurde 1896 von B e a t s o n in Glasgow zum ersten Male ausgeführt, nachdem sie einige Jahre vorher von S c h i n z i n g e r theoretisch erwähnt worden war. Nach S c h ö n b a u e r und S c h m i d t - Ü b e r r e i t e r (107) hat die operative Kastration den Vorteil, daß die stimulierenden Hormone plötzlich ausfallen, während sie bei der Röntgenkastration erst nach 6 bis 8 Wochen verschwinden. Im ersten Fall soll das Karzinom stärker geschädigt werden. Auch andere Autoren - P e a r s o n , W e s t u. M. (88), S m i t h und E m m e r s o n (83) - bevorzugen die chirurgische Kastration, weil der Grad der Ovarunterdrückung durch Bestrahlung unsicher ist bzw. solche Ovarien noch als Östrogenfälle in Frage kommen können. Für S a e g e s s e r (138) ist die Häufigkeit ovarieller Metastasen (jede dritte bis vierte Patientin) der Grund für die Bevorzugung der chirurgischen Kastration.

Besonders wertvoll erscheint die Kombination von Kastration und kontrasexueller Hormontherapie bei inoperablem MammaCa und bei Fernmetastasierung (93, 105) und beim ProstataCa, wo in einigen Fällen die Krebsgeschwulst völlig zum Verschwinden gebracht werden konnte (vergl. oben). Für das Karzinom der Prostata empfiehlt H o l d e r (110) in Anlehnung an andere Autoren alleinige Hormonbehandlung bei Krankheitsfällen ohne Metastasierung und die Kombination mit der Orchiektomie bei allen übrigen. Laut Weltstatistik (106) beträgt die Mortalität ProstataCakranker 5 Jahre nach Behandlungsbeginn mit dieser Kombinationstherapie 56% (nur Kastration 69% nur Östrogen behandelt 71% völlig unbehandelt 90%) wenn anfangs keine Metastasen

vorhanden waren, 79 % (entsprechend: 80 %, 90 %, 94 %) bei Behandlungsbeginn mit Metastasen.

Bei schweren Fällen von Brustkrebs erzielte K.H. Bauer (109) mit einer so kombinierten Therapie bei 20 bis 25 % weitgehende Remissionen mit Gewichtszunahme, Lebensverlängerung und Reossifikation osteolytischer Metastasen.

2b) Die Desensibilisierung der Hypophyse

In Beantwortung einer Publikation von F a s s - b e n d e r (101) die auf die Gefahren von Hormonbehandlungen im Hinblick auf n i c h t gewünschte Atrophien peripherer Drüsen hinweist, kommt H o h l w e g (100) zu folgenden Ergebnissen:

Die Hemmung der zugeordneten (!) glandotropen Funktion der Hypophyse durch das periphere Hormon sei r e v e r s i b e l und dauere nur so lange an, wie die Hormonwirkung andauere. Bei l ä n g e r e r Zufuhr eines peripheren Hormons trete eine D e s e n - s i b i l i s i e r u n g des Hypophysen-Hypothalamus-Systems gegenüber der antiglandotropen Wirkung ein, was nach Abbruch der Hormonzufuhr zu einer erhöhten glandotropen HVL-Funktion und damit zu einer erhöhten Funktion der peripheren Hormondrüsen führe. Die gesteigerte HVL-Funktion sei darauf zurückzuführen, daß die physiologische Hemmung durch die peripheren Drüsen - etwa die Keimdrüsen - wegfällt, weil diese ja zunächst inaktiv seien. Diese Hypersekretion bringe die periphere Hormondrüse wieder in Gang. Solche Überlegungen sind nach Hohlweg also nicht nur auf die Keimdrüsenhormone anwendbar, sondern z.B. auch auf die Schilddrüsen- und die Nebennierenrindenfunktion (vergl. IV, 6).

Bezogen auf die oben beschriebenen Zusammenhänge ist

die "hormonale Kastration" also lediglich eine "funktionelle Hemmung." Die Desensibilisierung des gonadotropen HVL Teils kann dabei zu einem Nachlassen der Wirksamkeit der Keimdrüsenbehandlung bei ProstataCa und MammaCa führen (100).

Ein Abbruch der Hormonbehandlung führt meist zu einem rapiden Wachstum des Tumors - es wird deswegen ansteigende Dosierung empfohlen. Auf dem Begriff der Desensibilisierung der Hypophyse fußt auch eine Publikation von S c h m a u s s (104), der beobachtete, daß bei jüngeren Frauen, die in den ersten Wochen auf die Hormonthherapie ausgezeichnet ansprachen, nach einigen Wochen trotz laufender Zufuhr der gleichen Hormonmenge die Wirkung aufhörte. Rapide Verschlechterung und beschleunigtes Wachstum des Mammamalignoms trat ein beim Übergang auf die Behandlung mit Implantaten bzw. meistens auch beim Übergang des HVL stark hemmenden Testosteronpropionats auf Methylandrostendiol (vergl. IV, 2a - Everse, der letzteres als besonders günstig auch bei MammaCa bezeichnet).

In ausgedehnten Rattenversuchen konnte Fassbender nachweisen, daß die Unterbrechung der Keimdrüsenhormonzufuhr, die Reduktion dieser Zufuhr und die laufende Verabreichung von gleich hohen Dosen zu einer Verschlechterung des MammaCa führt. Dagegen konnte durch laufende Erhöhung der Hormonmenge und Verringerung der Injektionsintervalle die Blockierung des HVL über einen langen Zeitraum aufrecht erhalten werden. Die Bedeutung dieser Untersuchungen für die klinische Behandlung etwa solcher Fälle wie sie von Fassbender beobachtet wurden, liegen auf der Hand. Dadurch, daß man etwa im Abstand von 4 Wochen die Hormonmenge etwas erhöhen und die Injektionsintervalle etwas verringern würde, könnte man nach

Fassbender sogar die nach Aufhören der Hormonwirkung empfohlene Adrenalektomie oder Hypophysektomie einigen Patienten ersparen. Auf die Gefahr einer Unterbrechung der Hormontherapie oder zu langer Intervalle wird auch von anderen Autoren aus der Sicht des Klinikers hingewiesen. (90, 128) Eine Steigerung der Androgendosen bei MammaCa und Fortsetzung der Therapie ad infinitum wird auch von Kaiser (105) befürwortet - allerdings betont der Autor auch in diesem Zusammenhang, daß der Brustkrebs nach 1-2 Jahren gegen die Behandlung refraktär wird.

Den Untersuchungen über die Desensibilisierung der Hypophyse kommt sicherlich auch eine Bedeutung für die hormonale Adrenalektomie zu (IV, 6).

3.) Die Nebennierenrinde als Produktionsstätte von Sexualhormonen. Grundlagen und Ergebnisse der Adrenalektomie und der Hypophysektomie.

Das endokrine System besitzt in hohem Maße die Fähigkeit Hormonausfälle andererorts zu kompensieren - für an anderer Stelle ausfallende Sexualhormone - z.B. durch Kastration ist es die schon normalerweise androgene und östrogene Stoffe produzierende NNR, die vikariierend einspringt (vergl. auch I).

Frühzeitige - etwa 24 Stunden nach der Geburt bei der Maus durchgeführte Kastration, zieht etwa ein Jahr nach der Operation ein Verschwinden der Kastrationserscheinungen mit gleichzeitiger Hypertrophie der NNR nach sich (L a c a s s a g n e -10). Die wahrscheinlich kompensatorischen Veränderungen

der NNR können zur Bildung von Adenomen führen, die karzinomatös entarten können. Die von den NNR-Tumoren sezernierten Hormone haben in einigen Fällen eine überwiegend androgene, in anderen eine überwiegend östrogene Wirkung und rufen Hypertrophie von Prostata oder Samenblasen und entsprechend von Mamma bzw. Uterus hervor. Schließlich kann das Auftreten von MammaCa beobachtet werden. Bei Tieren zwischen dem 14. und 26. Monat konnten bei diesen Versuchen auch häufig basophile Hypophysenadenome nachgewiesen werden.

Hierzu sei eingefügt, daß eine Erniedrigung der peripheren Hormone im Blut zu einer gesteigerten Sekretion der glandotropen HVL-Hormone führt. Demnach vermehrt sich das gonadotrope Hormon, wenn die Keimdrüsen atrophisch werden bzw. durch Kastration entfernt werden. Dabei treten charakteristische histologische Umwandlungen der basophilen Zellen des HVL auf, die sog. "Kastrationszellen", die durch Einspritzen aus Keimdrüsen gewonnener Hormone wieder beseitigt werden können (143). So betrachtet erscheint es verständlich, daß manche Autoren in den basophilen Zellen den Ursprungsort des gonadotropen Hormons sehen. Andererseits wird aber auch das ACTH, das ja die Produktion bzw. Sekretion der androgenen und östrogenen Stoffe in der NNR normalerweise bewirkt, also wohl auch für das kompensatorische Einspringen der NNR nach Kastration mitverantwortlich ist, in diesen basophilen Zellen gebildet (vergl.I). Es könnte also die Frage zur Diskussion gestellt werden, in wie weit ACTH bzw. inwieweit Gonadotrophin an den basophilen Umwandlungen beteiligt sind.

Die eingangs beschriebenen Experimente beweisen nach Lacassagne

1.) daß NNR-Steroide mit östrogenen (androgenen)

Eigenschaften vorhanden sind, eine Tatsache, die seit den grundlegenden Arbeiten von Z i m m e r m a n n (37) auch nicht in Zweifel gezogen wird und

- 2.) daß ein Organ, das dauernd durch ein spezifisches Hormon gereizt wird, zuerst mit Hypertrophie bzw. Hyperplasie, dann mit Tu-Bildung evtl. sogar mit der Entstehung eines Ca reagieren kann (vergl. IV, 1 - Wanke -).

Die NNR ist also ein bisexuelles Organ. Seine Androgene werden als 17-Ketosteroide, seine Östrogene als solche im Harn ausgeschieden. Letztere werden in geringerer Menge produziert. Nach einer heute allgemein vertretenen Ansicht sind bei Frauen alle 17-Ketosteroide adrenaler Herkunft, beim Manne mindestens $2/3$. Über den Einfluß der Gonaden auf die 17-Ketosteroidausscheidung sei eine neuere Arbeit von Zimmermann (91, vergl. auch I) angeführt. Danach macht sich der Funktionszustand zwar in bezug auf das Verhältnis von Alpha zu Betasteroiden bemerkbar, kaum aber in bezug auf die Gesamtausscheidung von neutralen 17-Ketosteroiden.

Zimmermann folgert daraus, daß der 17-Ketosteroidspiegel sowohl ohne, als erst recht nach Belastung mit ACTH (vergl. oben und I) ein gutes Maß für den Funktionszustand der NNR sei. Inwieweit eine Änderung der Leberfunktion oder der Ausscheidungsfunktion der Nieren den 17-Ketosteroidspiegel beeinflußt, konnte noch nicht eindeutig klargestellt werden.

H u g g i n s und D a o (87) fanden bei Männern, bei denen eine Orchiectomie durchgeführt worden war, gewöhnlich eine gesteigerte 17-Ketosteroidausscheidung, während bei Frauen nach Oophorektomie oft bemerkenswerte oder sogar große Mengen Östrogen im

Urin nachweisbar waren. Als Nachtrag zu IV, 2 sei noch erwähnt, daß die Testosteronbehandlung bei MammaCa zu einer Erhöhung des 17-Ketosteroidspiegels führt (115). Birke, Frankson und Plantin (116) weisen auf die erhöhte 17-Steroidausscheidung bei ProstataCa nach Orchiektomie hin. Während die Östrogene vor dieser Operation offenbar in der Lage seien, die 17-Ketosteroidausscheidung zu bremsen, sei dies nach der Operation nicht mehr der Fall. Ähnlich äußern sich Harrison, Thorn und Jenkins (112). Fuchs (111) dagegen berichtet, daß die 17-Ketosteroide unter Östrogenbehandlung sowohl beim gesunden wie beim nicht kastrierten prostataCakranken Mann weiter ansteigen. Der Autor zog deshalb zur Behandlung das Betaketosteroid Dehydroandrosteronacetat heran, das aus der NNR stammen soll. Übrigens sprechen die Beobachtungen von Fuchs gegen eine Hemmung der Gesamtfunktion der Hypophyse durch ein einzelnes peripheres Hormon (vergl. IV, 2). Nach Harrison u.M. (112) ist mit dem Anstieg des 17-Ketosteroidspiegels eine Ausbreitung des Tu-Wachstums verbunden. Alle Autoren machen für die beschriebenen Veränderungen im Exkretionsspiegel der Hormone das kompensatorische Einspringen der NNR verantwortlich. Interessant ist in diesem Zusammenhang auch die Feststellung von Smith und Emerson (83), das bei postklimakterischen Frauen mit MammaCa viel häufiger eine NNR Hypertrophie als bei normalen postklimakterischen Frauen gefunden wird.

Die von Huggins 1945 erstmals ausgeführte chirurgische Entfernung der beiden Nebennieren - die bilaterale Adrenalektomie - eliminiert diese hohen 17-Ketosteroidausscheidungswerte bis auf geringe Spuren bzw. bringt die Östrogene soweit zum Verschwinden, daß sie nicht mehr nachweisbar sind (84, 87). Daß die Bedeutung

dieser Operation, die nach contrasexueller Hormontherapie und Kastration oder auch einmal bei mit Sicherheit atrophierten Keimdrüsen vorgenommen wird, in der Beseitigung weiterer für das Karzinomwachstum von Prostata (Androgene) und Mamma (Östrogene) stimulierter Hormonquellen liegt, braucht nach allem Vorangegangenen nicht weiter erläutert zu werden. Bei diesem Eingriff nicht erfaßt wird, das accessorische NNR-Gewebe (siehe IV, 4). Andere Wege zur Ausschaltung der NNR-Quellen kokarzinogener Hormone sind die hormonale Adrenalektomie (unblutige Adrenalektomie IV, 6) und die Hypophysektomie (T r e v e s 1949), die durch den Ausfall der der NNR übergeordneten glandotropen Hormone - vor allem des ACTH aber auch des STH (letzteres wahrscheinlich für die Mineralocorticoidproduktion verantwortlich - siehe I) eine NNR-Atrophie nach sich zieht. Für die hier beschriebenen Zusammenhänge ist natürlich die Ausscheidung des ACTH von erstrangiger Bedeutung. Möglicherweise hat aber auch der Fortfall des STH eine Wirkung auf das Karzinomwachstum (vergl. II). Auf andere tumorige Prozesse (etwa metastatisches Melanom) könnte vielleicht die Beseitigung des (noch umstrittenen) melanophoren Hormons des Mittellappens einen Einfluß haben (K.H. Bauer - 93).

Daß die Entfernung der Hypophyse mit dem Leben vereinbar ist, hatten Tierversuche gezeigt. Nach Lacassagne (10) kann durch H.E. das Auftreten von MammaCa bei östrogenbehandelten tumorbelasteten Mäusestämmen verhindert werden. Allerdings zeigten nach Entstehung der Karzinome durchgeführte Hypophysektomien keine Wirkung auf das weitere Wachstum. Im klinischen Bereich dagegen wurden auch dann Tumorregressionen beobachtet. S a e g e s s e r sieht den Eingriff in das endogrine System als zu weitgehend an (131), während T ö n n i s (132)

es für bedeutungsvoll hält, daß man nach Extirpation der Hypophyse mit viel geringen Dosen von NNR-Hormon zur Substitution auskommt als nach einer A.E., denn jede Normalisierung des Steroidstoffwechsels durch exogene Hormonzufuhr ließe die Metastasen wieder wachsen. Was die Möglichkeiten der H.E. bei Prostata- und MammaCa bzw. die günstigen Ergebnisse darunter angeht, berichtet L u f t (108, 129) von einem Verschwinden der Schmerzen - wofür noch keine Erklärung möglich ist - bei Rückgang von Primärtumor und Metastasen. Diese seien sogar manchmal nicht mehr nachweisbar. Durch besondere Maßnahmen u.a. Ausätzen der Sella mit Zenkerscher Lösung wird die g a n z e Hypophyse entfernt. Vor, während und nach der Operation erhalten die Patienten keine Substitutions-therapie - auch später ist nur auffallend wenig erforderlich (25 mg Cortison und ganz geringe Mengen Thyroxin pro Tag). Kranke über 60 und solche mit Leber- und Hirnmetastasen sollen von der Extirpation ausgeschlossen werden. O l i v e c r o n a (nach 131) glaubt bei 8 von 10 hypophysektomierten MammaCa Kranken eine günstige Wirkung erreicht zu haben. Allerdings wird wegen der kurzen Beobachtungsdauer eine Schlußfolgerung nur sehr vorsichtig gezogen. Bei D r i e s e n (131) war bei 6 fortgeschrittenen MammaCa Fällen das Ergebnis 4 mal negativ. Bei einem dieser Fälle handelte es sich um eine Nachblutung, bei zweien ergab die Obduktion Leber- und Hirnmetastasen, was auch Luft und Tönnis als ungünstig bezeichnen. Zwei Patientinnen zeigten 12 bzw. 14 Monate nach der H.E. noch kein Anzeichen eines Fortschreitens der Ca-Erkrankung. Die überlebenden Kranken bekamen keinerlei hormonelle Substitution, sondern nur Kreislaufmittel (periphere) zur Behandlung der orthostatischen Hypotonie. Auch Röntgenbestrahlungen der Hypophyse wurden unternommen: M u r p h y (135 zit. nach 94) erreichte bei ProstataCa Kranken, die schon orchiektomiert und antihormonell

behandelt worden waren, eine durchschnittliche Überlebensdauer von 32,6 Monaten.

Bauer (94) empfiehlt die Elektrokoagulation der Hypophyse, deren Vorteile gegenüber der Hypophysenextirpation auf der Hand liegen, keine Zugangsoperationen, keine Wundflächen, keine intracraniellen Druckänderungen bei geringer Operationsdauer mit bestmöglicher Asepsis und dem gleichen Effekt der großen transcraniellen Operationen, aber ohne deren Risiko. Der Wiederholung der Koagulation, die im übrigen bis ins hohe Alter möglich ist, steht nichts im Wege.

Die H.E. ist als therapeutischen Eingriff zu jung, noch einige Jahre jünger als die A.E., um ein abschließendes Urteil zuzulassen. Größere Erfolgstatistiken liegen z.Z. noch nicht vor.

A.E. und H.E. kommen zu ihrem Recht, wenn andere Behandlungsmethoden nicht ausreichen oder sich erschöpfen. Endgültige echte Heilungen wird man wohl nicht erwarten können, für das MammaCa hofft man aber z.B. - so die 5 Jahresheilung von 47% auf etwa 60% zu steigern (105).

Nach K.H. Bauer (109) wird die A.E. bei MammaCa dann ausgeführt, wenn nach 2 1/2 - 3 Jahren relativer Ca-Latenz durch Ovariectomie und kontrasexuelle Behandlung eine Reaktivierung der Metastasen auftritt. Ähnlich, allerdings ohne bestimmte Zeitangaben, äußern sich P e a r s o n und Mit. (88) und Harrison und M. (112). Verschiedene Autoren vertreten die Meinung, daß nur solche Patienten auf die Operation ansprechen, die schon auf die Kastration günstig reagiert haben (88, 102, 103). H u g g i n s und D a o (87) haben in einigen Fällen die A.E. auch bei älteren nicht cophorektomierten bzw. röntgensterilisierten

Frauen aus der Überlegung heraus ausgeführt, daß diese Kranken nur noch eine geringe Ovarfunktion haben könnten. Die meisten Patientinnen waren aber schon Jahre vorher cophorektomiert worden oder diese Operation und die A.E. wurden in 2 Sitzungen hintereinander im Abstand von 2 Wochen ausgeführt. Auch P y r a h und S m i d d y (139) haben Kastration und A.E. vereinigt bzw. bei schwerkranken Patienten in 2 Abschnitte mit 2 Wochen Abstand unterteilt. Im übrigen fanden diese Autoren eine gewisse Bestätigung der von Huggins aufgestellten histologischen Indikation (IV, 5). Eingefügt werden soll hier noch ein Befund von Bauer (109), daß nämlich von seinen 10 A.E. Fällen 5 Nebennierenmetastasen hatten, was als Beweis biologischen Affinität des MammaCa zur Nebenniere angesehen wird. Oft wurde die A.E. ohne irgendwelche Auswahlgesichtspunkte bzw. nicht immer nach günstiger Reaktion auf Kastration hin ausgeführt. Es ist deswegen auch schwer, eine Aussage über die Erfolgsquote dieser Operation zu machen. Unter Berücksichtigung solcher Erwägungen können bis jetzt mit aller Vorsicht 40 % angenommen werden. Harrison und M. (112) geben für ihr auf anderem Wege nicht mehr beeinflussbarem Krankengut sogar 50 % an.

Es werden neben rascher allgemeiner Besserung bei euphorischer Psyche und Gewichtszunahme Tumor- bzw. Metastasenstillstand oder Rückgang erzielt. Huggins (87) weist auf die besonders günstige Beeinflussung der Pleura- und Knochenmetastasen hin, aber auch ausgedehnte intracranielle- und Lebermetastasen zeigten Besserung (vergl. Luft, der bei H.E. keine Beeinflussung der letzteren erzielte). Bauer konnte 7 Monate nach einer A.E. auch den völligen Rückgang einer Pericarditis carcinomatosa feststellen. Huggins konnte in verschiedenen Fällen nach 2 jähriger Beobachtungszeit noch kein Wiederaufflackern der

Tumor- bzw. Metastasenaktivität feststellen.

Um das Bild abzurunden, seien noch Kaiser (105) und Saegesser (138) erwähnt, die beide je nur einen Fall operierten, wobei der erstere lediglich schlagartige subjektive Besserung feststellte (Gesichtspunkte der Auswahl werden nicht angeführt), während Saegesser bei seinem besonders therapieresistenten Fall visceraler Metastasierung noch nach zweieinhalb Jahren ein Anhalten der deutlichen Besserungen beobachten konnte. Die vor der Operation gut fühlbaren und ausgedehnten Metastasen waren nicht mehr nachweisbar.

Was das Prostatakarzinom betrifft, so ist auch hier die A.E. - trotz einzelner reservierter Stimmen - an manchen amerikanischen Kliniken bereits zur Routineoperation geworden. Man nimmt sie bei kastrierten Patienten vor, die bereits östrogene Stoffe erhalten haben. Nach Everse (98, 103) kommt es in der Hälfte der Fälle zur Besserung der subjektiven Symptome und zur vorübergehenden Hemmung des Tumorwachstums bei gleichzeitigem Rückgang der sauren Phosphatase im Blut. Der Tumor rezidiert nach 6 Monaten oder später. B o t e l h o (141) gibt für das Wiedereinsetzen der Tumoraktivität 4 bis 18 Monate an.

Bei einer Reihe anderer Tumoren erwies sich die blutige oder auch die unblutige (IV, 6) Nebennierenextirpation als völlig wirkungslos. Versuche in dieser Richtung sind bei Magenkarzinom, Chorionepitheliom (103), CervixCa, ColonCa, akuter myeloischer Leukämie (102) und beim malignen Melanom (102, 103) vorgenommen worden (vergl. tierexperimentelle Untersuchungen II).

Die Substitutionsbehandlung nach

Adrenalektomie:

- a) Bauer (93 - 1953) bereitet seine Patienten mit 100 mg Cortison auf die Operation vor, nach der diese in den ersten 24 Stunden 5 x 50 mg erhalten. Vom 6. Tage an, seien nur noch 35 bis 50 mg Cortison und 2 bis 4 gr NaCl pro Tag erforderlich.
- b) Harrison u.M. (112 - 1953) geben am Abend vor der Operation 100 mg Cortison, während des Operationstages 10 mg stündlich als Tropfinfusion für 6 bis 8 Stunden dazu Kreislaufmittel zur Behandlung des Kreislaufkollaps. In den nächsten zwei Tagen alle 6 Stunden je 50 mg Cortisonacetat, anschließend ausschleichende Behandlung bis zu 25 - 37 mg Cortison. Tägliche NaCl-Kontrolle des Urins gibt Auskunft über eine evtl. zu hohe Ausscheidung, die durch 1-3 mg Doca/die und Kochsalzzufuhr bekämpft wird.
- c) Huggins und Dao (87 - 1953) geben als Erhaltungsdosis 35,5 - 50 mg Cortison und 1-3 gr NaCl täglich per os. Während der Zeit der A.E. werden außerdem 3 Docatabletten (Gesamtgewicht 225 mg) subkutan implantiert. Es wird auf die Gefahr eines Addisonismus bei nicht ausreichender Substitution hingewiesen.
- d) Die Erhaltungsdosis bei dem von Saegesser (138 - 1955) operierten Fall betrug 15 mg Cortison/die.
- e) Nach Kaiser (105 - 1955) genügen auffallend geringe Dosen Cortison als Dauertherapie z.B. 25 mg, die evtl. mit 5 mg/die Percorten kombiniert werden.
- f) Bei ProstataCakranken geben Hartwell u.M. (nach 98)

um die Erhaltungsdosis von Cortison möglichst niedrig zu halten (vergl. IV, 6) mit Vorliebe Doca und NaCl.

Daß Cortison meist zur Substitution genügt, kann wohl damit erklärt werden, daß dieses Hormon neben seinen Glucocorticoid-Eigenschaften auch solche der Mineralocorticoide hat. Selbstverständlich muß Cortison dauernd gegeben werden.

Die A.E. bedeutet nicht nur den Verlust des absolut lebensnotwendigen Rindenanteils, sondern zugleich auch den des Marksystems, der bedeutendsten Bildungsstätte der Blutdruckregler. Nach kurzem Ansteigen des Blutdrucks, hervorgerufen durch das Manipulieren während der Operation, das zur Auspressung von Adrenalin bzw. Noradrenalin führt, sinkt der Blutdruck nach endgültiger Herausnahme des Organs sofort ab (93). Es folgen Unruhe und Druckschwankungen, die Bauer (93) durch Dauertropfinfusion von NaCl und Arterenol und durch variieren der Tropfgeschwindigkeit ausgleicht, bis Kompensation durch anderes chromaffines Gewebe erfolgt.

4.) Das accessorische NNR-Gewebe

Als Produktionsstätte tumorstimulierender Hormone kommt auch das accessorische NNR-Gewebe in Betracht, das durch chirurgische A.E. nicht erfaßt wird, während die hormonale A.E. und Hypophysektomie auch hier einen atrophisierenden Effekt haben. Graham (137) fand bei 33 von 100 Sektionen acc. NNR Gewebe im Bereich der Bauchhöhlenachse, vor allem um den Plexus coeliacus herum. In einem geringen Prozentsatz der adrenalectomierten Fälle kann dieses Gewebe ohne Substitutionstherapie zur Aufrechterhaltung des Lebens ausreichen (88). Neben den Mißerfolgen der

chirurgischen A.E. bei der nicht östrogen abhängigen Form des MammaCa kommt für eine nicht volle Wirksamkeit dieser Operation also auch acc. NNR Gewebe in Betracht.

5.) Indikationen zur Adrenalektomie

A)

Huggins gibt 3 Kriterien an, die für die voraussichtliche Wirksamkeit der bilateralen Adrenalektomie bei MammaCa von Bedeutung sind.

1.) Die Histologie des Primärtumors.

Hierbei haben die differenzierten den normalen Mammazellen ähnlichen Karzinomzellen mit Acinusbildung und Hormonproduktion wie das AdenoCa (also hormonabhängige Tumoren!) die günstigste Prognose. Diese ist weniger gut bei papillären Ca und schlecht bei den Duktuskarzinomen, allerdings sind die Grenzen fließend, während bei den undifferenzierten Tumoren der Mamma von Huggins in keinem Fall eine Regression gesehen wurde.

Pearson u.M. (88) fanden in 75 % der Fälle Übereinstimmung mit der histologischen Indikation von Huggins. Allerdings sahen sie auch anaplastische Tumoren, die auf A.E. günstig reagierten und umgekehrt gab es differenzierte Tumoren, die nicht beeinflußt wurden.

Daß AdenoCa und alveoläre Karzinome am besten reagieren, wurde auch durch Pyrah und Smiddy (139) bestätigt.

2.) Das Urinöstrogen.

Die Prognose für die A.E. ist gut, wenn reichlich

Östrogen ausgeschieden wird. Als Mittelwert fand Huggins 8 internationale Einheiten Östrogen (1 I.E. = 0,1 mg) bei Patientinnen, die später auf den Eingriff nicht oder nur wenig reagierten, gegenüber 16 I.E. bei Cafällen, die einen guten bis sehr guten Erfolg zeigten.

Nach Seagesser (136) überschneiden sich jedoch die Streuwerte beider Gruppen und damit die Abgrenzungsmöglichkeiten. Hierbei kann allerdings die Frage der Laboratoriumstechnik eine Rolle spielen.

3.) Die Zufuhr von Laktationshormon.

Es wird günstig beurteilt, wenn die tägliche Zufuhr von 500 E. Laktationshormon in der noch vorhandenen Brust zu einer eindeutigen Milchsekretion führt, die oft längere Zeit anhalten kann.

Schließlich wird n a c h A.E. als günstiges Zeichen die Entwicklung von fliegender Hitze (ähnlich der klimakterischen) gewertet. Dabei wird im Harn vermehrt Gonadotrophin gefunden.

B)

Der Cortisontest nach Seagesser.

Einen anderen Weg zur Klärung der Frage inwieweit die NNR das Tu-Wachstum unterstützt, also ob es sich um einen östrogenabhängigen Tumor handelt oder nicht, schlägt Seagesser (138 - 1955) vor. Auf der Grundlage, daß die Zufuhr von Cortison einen atrophisierenden Effekt auf die NNR hat (vergl. IV, 6) und somit von der Cortisonbehandlung eine ähnliche Wirkung zu erwarten ist wie von der doppelseitigen A.E. wurde der Cortisontest ausgearbeitet. Die Kranken erhalten für 4 Wochen täglich 100 mg Cortison per os. Kommt es zur

Abnahme der Schmerzen und zu einer wirklichen Besserung des Allgemeinbefindens, nimmt das Körpergewicht in diesen 4 Wochen um mindestens 2 kg zu, dann kann die bilaterale A.E. empfohlen werden.

D)

Die Ca-Exkretion als Test bei osteolytischen Tumormetastasen.

In der Erkenntnis der Tatsache, daß eine Behandlung durch chirurgische Kastration, Hormone und A.E. bei Mammakarzinomen nicht immer zu objektiven Remissionen führt, sondern ohne Effekt, ja sogar einmal mit negativem Effekt im Sinne einer Steigerung des neoplastischen Wachstums verlaufen kann, haben auch P e a r s o n , West u.M. (88) nach objektiven Hinweisen auf Veränderung im Tumorstadium gesucht, um somit Möglichkeiten für den Aufbau einer individuellen Therapie in der Hand zu haben.

Bekanntlich kommt es bei Brustkrebs unter anderem bevorzugt zur Bildung von Knochenmetastasen. Für so gelagerte Fälle - nämlich für Patienten mit Knochenmetastasen osteolytischen Typs - sei in der Bestimmung der Knochendestruktionsgeschwindigkeit, die mit Hilfe der Ca-Exkretion bestimmbar ist, ein objektives Maß gegeben.

Es scheiden gesunde Personen bei niedriger Kalziumdiät (etwa 200 mg pro Tag) ungefähr 50 mg/die Ca im Urin und 200 mg/die in den Faeces aus. Es ergibt sich also eine negative Kalziumbilanz von 50 mg/die. Diese negative Bilanz ist bei osteolytischen Tumorkranken deutlich erhöht: Bei einer Minimumgeschwindigkeit der Osteolyse auf 150 mg/die. Das erhöht ausgeschiedene Kalzium, erscheint fast ausschließlich im Harn

und kann mit der Sulkowitch Lösung (136) bestimmt werden. Während den Messungen werden die Patienten durch Absetzen von Milch und Milchprodukten auf einer niedrigen Kalziumeinnahme gehalten. Überfunktion der Nebenschilddrüsen und Osteoporose müssen durch entsprechende Untersuchungen vorher ausgeschlossen werden. Hyperkalzämie tritt erst auf, wenn die Hyperkalcurie 500 mg/die überschritten hat. Wie das klinische Bild haben auch die Untersuchungen des Kalziumspiegels ergeben, daß es zwei Typen von MammaCa gibt, eine von Östrogen abhängige und eine von Östrogen nicht beeinflusste Form. Bei der ersten Gruppe bringt Östrogen den Kalziumspiegel sofort zum Steigen, während umgekehrt das Absetzen der Östrogene, die Kastration und schließlich weitere Ausschaltung von Östrogenquellen normale Werte herbeiführen. In der anderen Gruppe zeigt die Kastration keinen Effekt auf das klinische Bild und die erhöhte Kaliumexkretion, während Östrogen selbst zurgeringen Abnahme des Caspiegels führt, ohne daß dabei allerdings normale Werte erreicht werden. Es wird nun auch von hier verständlich, warum meist nur bei Patientinnen, die auf Kastration günstig reagierten, durch die A.E. - eben die Beseitigung weiterer Östrogenquellen - ein Erfolg zu verzeichnen ist.

Die Bestimmung der Kalziumexkretion ist also als Konzept für den Auf- und Ausbau der Therapie bei MammaCapatientinnen mit osteolytischen Knochenmetastasen aufzufassen.

Neben der Kalziumexkretion treten noch andere weniger spezifische Änderungen bei Remissionen bzw. Verschlechterungen der osteolytischen Tumoren auf. So ist der Serumphosphor (normal 3,2 mg in 100 ccm) bei Osteolyse auf 5 mg erhöht. Gewöhnlich werden dann wieder normale Werte erreicht, wenn es zur Remission

kommt. Dagegen steigt bei dieser der Serumphosphatase-spiegel gewöhnlich für zwei Wochen an, bleibt für einige Wochen erhöht, um dann zum Normalen zurückzukehren (87, 88). Dieser Wechsel zeigt zunehmende osteoblastische Aktivität an, kann aber auch als Schädigung der Leber aufgefaßt werden.

Von Pearson wird noch auf die Wichtigkeit der Entscheidung, ob die Östrogenabhängigkeit während der ganzen Krankheitsentwicklung erhalten bleibt, hingewiesen. Hierzu wird durch periodische Untersuchungen die Tumorsensibilität gegen Östrogen festgestellt, etwa durch Absetzen der Antiöstrogenbehandlung. Zu Beginn der Behandlung kann durch Zufuhr von Aethinyl-Ostradiol (in casu 0,15 mg) und die Bestimmung der Kalziumexkretion der MammaCatyp festgestellt werden.

6.) Die hormonale Adrenalektomie durch Cortison.

Die hormonale A.E. beruht auf denselben Mechanismen wie die hormonale Kastration (vergl. IV 2a und 2b). Durch Erhöhung des Cortisonspiegels im Blut wird die ACTH-Produktion des HVL gehemmt. Damit entfällt das die NNR bzw. die Zona fasciculata (Glucocorticoide) und - was hier entscheidend ist - die Zona reticularis der Sexualhormone stimulierende glandotrope Hormon und das Organ atrophiert. Was die Zona glomerulosa (Mineralocorticoide) unter Cortison angeht, so wird in Publikationen von Fraser u.M. (146), L a c l o s u.M. (147) und F r a z a o (148) eine Atrophie dieser Zone beschrieben, während O' d o n e l l (149) eine Hypertrophie beobachtete. Im Gegensatz hierzu fand Tuchmann- D u p l e s s i s (150) keinerlei Veränderungen der Glomerulosa.

Wie bei der operativen Entfernung der Nebennieren ist es auch das Ziel der hormonalen A.E. Östrogen- bzw. Androgenquellen dieser inkretorischen Drüse

auszuschalten, wobei die unblutige Methode den Vorteil hat, daß sie mit weniger Aufwand verbunden ist, und vor allem, daß sie auch das acc. NNR Gewebe erfaßt.

Daß Cortison auch bei MammaCa-kranken, die auf Kastration nicht reagierten und die damit wohl vorwiegend nicht östrogenabhängige Malignome hatten, neben subjektiven auch zu objektiven Remissionen führt, ist rein logisch schwer zu deuten. Vielleicht spielen neben anderen Gründen fließende Übergänge zwischen den beiden MammaCa-Formen eine Rolle oder die vorhergehende Kastration war erfolglos, weil die Ovarien nur noch geringe Östrogenmengen produzierten. Eine Tumorbefeeinflussung des Cortisons muß nach den Ausführungen in Kapitel III jedenfalls abgelehnt werden. Jedoch wurde Cortison zuerst bei dem nonestrogen dependend Typ angewandt, wobei Huggins 1954 noch die Frage offen ließ, ob auch estrogen dependend Formen des Mammakarzinoms gebessert werden könnten. Eine positive Beantwortung dieser Frage ist aber nach dem Folgenden (Beeinflussung von AdenoCa etc.) sicherlich zulässig.

Sichtbare Bestätigung eines Erfolges der hormonalen A.E. in bezug auf die Sexualhormonproduktion der NNR sind die Untersuchungen von Birke, Frankson und Plantin (116), die durch Cortison bei Prostatapatienten mit intakten Nebennieren die Ausscheidung von 17-Ketosteroiden herabsetzen konnten. Waren die Patienten kastriert, so verschwanden diese androgenen Metabolite vollständig. Ähnlich liegen wohl die Verhältnisse für die Östrogenurie beim MammaCa. Jedenfalls konnten Smith und Emmerson (83) eine Cortisonwirkung auf diese im Sinne einer Verringerung des Östrogenspiegels bei 3 von 4 Röntgenkastrierten bzw. oophorektomierten Patientinnen nachweisen.

Ein Teil des Cortisons wird als 17-Ketosteroid ausgeschieden und ein Cortisonmetabolit (11 Beta - Hydroxy - Androsteron) hat - allerdings sehr geringe-androgene Wirkungen (98). Das kann für das ProstataCa nicht völlig bedeutungslos sein. Auf die von Birke u.M. verabfolgten Cortisondosen (50 bis 100 mg) erfolgte jedoch kaum eine erhöhte Ausscheidung des oben erwähnten Cortisonmetaboliten. Andere Autoren fanden bei Dosen von 25 bis 50 mg/die praktisch keine Beeinflussung der Ausscheidung von 17-Ketosteroiden und "biologisch aktiven Androgenen", während auf Dosen von 100 mg/die ein sehr geringer Anstieg erfolgte. Die Exkretionsmenge war aber bedeutend geringer, als vor der Cortisonbehandlung (98). H a r t w e l l u.M. (nach 98) meinen, daß derartige Dosen Cortison nur in unbedeutender Menge in androgene Stoffe umgewandelt werden. Jedenfalls haben Birke u.M. die A.E. durch Cortison auch bei ProstataCapatienten durchgeführt und eine grundlegende Besserung in fortgeschrittenen Fällen erzielt. Nach chirurgischer A.E. geben sie allerdings mit Vorliebe Doca und NaCl, um die Erhaltungsdosis von Cortison möglichst niedrig zu halten.

Auch G i l b e r t - Dreyfus u.M. (85) verwendeten Hydrocortison (per os) bei MammaCa und ProstataCa. Sie erzielten palliative Wirkungen, Beeinflussung von Pleura und Knochenmetastasen und Lebensverlängerung d.h. die Hormonbehandlung entsprach der chirurgischen A.E. Ein Patient wurde sieben Monate behandelt, erst mit 140 mg/die, dann mit 120 mg und schließlich mit 100 mg Hydrocortison. 200 mg des Hormons hatten Hyperkalzämie verursacht. Ob Osteoporose (vergl. IV,2a) oder ein anderer Grund für diese verantwortlich zeichnete, ist nicht angegeben. S e g a l o f f u.M. (89) unterzogen 19 MammaCa-fälle, die alle in der Menopause oder oophorektomiert waren einer ACTH- oder Cortisonbehandlung (vergl. IV, 7). Die Cortisonacetatdosierung schwankte zwischen 10 mg und 100 mg (Mehrzahl

der Patienten) täglich, war also teilweise relativ niedrig. Es ergaben sich keine eindeutigen objektiven aber sehr zufriedenstellende subjektive Besserungen. Die ACTH Patienten zeigten, wie zu erwarten, eine größere Ausscheidung von 17-Ketosteroiden als die Cortisonpatienten. Dagegen tendierte Cortison zur Zunahme der Exkretion der beiden Gonadotrophine und des Prolaktins. (Kompensationsvorgang - vielleicht gesteigert durch die noch zusätzlich ausfallende NNR.) E v e r s e (103) verabreicht zur unblutigen NNR Extirpation bei ProstataCa 50 mg/die, bei MammaCa 300 mg/die Cortison, bei letzterem zusätzlich noch Methylandrostendiol, während S a e g e s s e r (138) anscheinend nur die für sein Cortison testgebräuchlichen Cortisondosen (100 mg/die) zur hormonalen A.E. verwendet. Die Uneinheitlichkeit der verwendeten Cortisonmengen mag zum Teil darauf zurückgeführt werden, daß die hormonale Nebennierenaus-schaltung als therapeutisches Verfahren noch sehr neu ist (etwa seit 1954).

Saegesser (138) erreichte lang anhaltenden Erfolg bei Adenokarzinomen des MammaCa, nicht immer beim Karzinoma solidum simplex und beim Scirrhus. Nicht zu reagieren schienen Mischformen der beiden Letzteren. Es wurden also in einigen Fällen auch Karzinomformen (Scirrhus) des MammaCa günstig beeinflußt, die nach Huggins (IV, 5A) auf die operative A.E. nicht reagieren. In den gut ansprechenden Fällen Saegessers bildeten sich Knochenmetastasen und viscerale Ableger zurück, Körpergewicht und Allgemeinbefinden besserten sich, immer unter der Voraussetzung allerdings, daß bei praeklimakterischen Frauen die Kastration durchgeführt worden war. Daneben gab es auch Patienten, deren Tumorbeschaffenheit bzw. Karzinomhistologie nicht näher beschrieben ist, die auf Cortison mit rascher eindeutiger Besserung antworteten, welche

aber nach 1 bis 2 Monaten in akute Verschlimmerung umschlug.

7.) Die Wirkung des ACTH.

Wie aus Kapitel III dieser Arbeit hervorgeht, wurden nach ACTH Gaben bei MammaCa Ausbreitungen des Tumorstadiums beobachtet (60, 62) bzw. Cortison für Prostata und MammaCa als günstiger erkannt (77).

Da ACTH die Ausschüttung tumorstimulierender Hormone in der NNR bewirkt, kann die Anwendung dieses Hormons - zumindest bei hormonabhängigen Tumoren - auch nur von Schaden sein. Nach E v e r s e (98) kann ACTH ebenso gut wie Cortison d a n n bei MammaCa angewendet werden, wenn ein tödlicher Ausgang bald zu erwarten ist und die Wahrscheinlichkeit einer Ausbreitung des tumorigen Prozesses durch Mehrproduktion östrogener Stoffe in der NNR vernachlässigt werden kann.

In diesem Terminalstadium sei das Tumorgewebe hormonal nicht sehr beeinflussbar.

Z u s a m m e n f a s s u n g

Die Berechtigung von einem Hypophysen-Nebennierenrindensystem zu sprechen, leitet sich davon ab, daß zwei Hypophysenhormone - das adrenocorticotrope Hormon (ACTH) und mit großer Wahrscheinlichkeit auch das Wachstums- oder somatotrope Hormon (STH) eine spezifische Affinität zur Nebennierenrinde (NNR) und ihren Hormonen besitzen. Dabei wirkt ACTH als adäquater Reiz für die Produktion von zwei Hormongruppen:

1. für die Glucocorticoide (Cortison etc.) der Zona fasciculata und
2. die androgenen und östrogenen Stoffe der Zona reticulares.

Den Mineralocorticoiden (Desoxycorticosteron etc.) ist nach Selye (6) das STH übergeordnet, das über diese spezifische "glandotrope" Funktion hinaus auch "somatotrope" d.h. allgemeine unspezifische Wachstumswirkungen hat.

Im Vordergrund der physiologischen Effekte der Glucocorticoide steht die Gluconeogenese aus Eiweiß d.h. also die Ankurbelung des Kohlehydratstoffwechsels durch gesteigerten Abbau von Eiweiß, dessen Aufbau gleichzeitig vermindert wird. Im Zusammenhang mit diesen Stoffwechselwirkungen steht die deutliche Rückbildung der lymphatischen Organe Milz, Thymus, Lymphknoten bei Zufuhr bzw. unter Einfluß von Cortison oder des über Cortison wirkenden ACTH. Gleichzeitig kommt es allerdings zu einer Stimulation der Erythroder neutrophilen Granulo- und Thrombopoese im Knochenmark. Vom Stoffwechsel her wird auch der unspezifisch antiphlogistische Effekt der Glucocorticoide verständlich. Bei entzündlichen und hyperergischen Vorgängen jeder Art werden Fibroblastenwachstum und

Gewebsproliferationen gebremst, d.h. die Hormone treten als körpereigenes Mitosegift auf. Antagonistisch zu den Glucocorticoiden führen die Mineralocorticoide eine Steigerung der mesenchymalen Abwehrreaktionen im Sinne einer defensiven Granulombildung herbei. Die angeführten Hormonwirkungen, dazu der unspezifisch Wachstumseffekt des STH und der stimulierende Einfluß der androgenen und östrogenen Stoffe auf die Mitogenese ihrer abhängigen Organe, insbesondere der sekundären Geschlechtsdrüsen lassen eine Beeinflussung des Tumorgeschehens durch STH, ACTH und die NNR-Hormone in den Bereich des Möglichen rücken.

In den letzten Jahren jedenfalls wurde diese Möglichkeit zu einem Anliegen, zu einem immer wieder aufgegriffenen Problem der tierexperimentellen Forschung. Bei der Bewertung der dabei gewonnenen, teilweise sehr unterschiedlichen Ergebnisse, wird man berücksichtigen müssen, daß schon Unterschiede von Art, (verwendet wurden fast ausschließlich Ratten oder Mäuse) Stamm, Alter und Ernährung der Versuchstiere und darüber hinaus viele andere Faktoren wie die verwendete carcinogene Substanz, Reinheit und Dosierung der Hormone und Hypophysenextrakte, Länge der Beobachtungsperioden usw. an sich schon das Auftreten von Differenzen bedingen. Bei diametral einander entgegengesetzten Angaben werden die angeführten Erwägungen zur Erklärung nicht ausreichen und es wird in einigen Fällen kaum möglich sein, eine jetzt schon verbindliche Aussage über die Rolle des Hypophysen-Nebennierenrindensystems als einen Faktor der Tumorbefruchtung zu machen. In anderen Fällen trug die Klinikerprobung wesentlich zur Klärung unterschiedlicher tierexperimenteller Ergebnisse bei. Aber auch die Bestätigung übereinstimmender Beobachtungen konnte durch die Klinik erbracht werden.

So war im Tierexperiment schon relativ frühzeitig

- nämlich schon um das Jahr 1944 - eine ACTH bzw. Cortisoninduzierte Wachstumshemmung neoplastischer Erkrankungen des lymphatischen Bereichs erkannt worden (32, 42, 44, 45, 102), wobei maligne Erkrankungen der weissen Blutzellen besonders gut ansprachen. Der physiologische Effekt ließ sich also bei maligne entarteten Geweben wiederholen. Die klinische Anwendung von ACTH und Cortison - am besten in Kombination mit anderen Therapeutica - ergab hier, daß im wesentlichen akute Leukämien - im besonderen akut lymphatische, aber auch aleukämische Formen - günstig beeinflußt werden. Als gut ansprechbar erwiesen sich auch die kleinzelligen Leukämien oder Leukosarkomatozen, die ebenfalls eine auffällige Beteiligung des lymphatischen Gewebes zeigen. Nur unter bestimmten Kautelen sind Erfolge bei akuten myeloischen oder Myeloblastenleukämien zu erwarten. Die Besserungen der chronisch lymphatischen Leukämien sind vor allem symptomatischer Art (s.u.). Aussichtslos scheint die Behandlung monozytärer und chronisch myeloischer Leukämien zu sein. Wird in den günstigen Fällen auch keine echte Heilung erzielt, so kann das Blutbild doch zeitweilig normalisiert werden und erneute Behandlung kann erneute Remissionen bringen. Es werden bis zu 3,4 Remissionen bei einer durchschnittlichen Überlebensdauer von 17 Monaten beschrieben (39, 40, 60, 63, 66 - 71, 77, 82, 96). Es muß darauf hingewiesen werden, daß für bestimmte Leukämieformen neben der reduktiven Beeinflussung des lymphatischen Gewebes dem knochenmarkstimulierenden Effekt des Cortisons, sowohl bei der Beeinflussung des Krankheitsgeschehens selbst (gutes Ansprechen aleukämischer Formen) als auch der Begleitsymptome (symptomische Anämien, Infektabwehr, Blutungserscheinungen etc.) eine besondere Rolle zukommt.

Aus den Jahren 1949/50 liegen klinische Untersuchungen

vor - neuere Arbeiten scheinen nicht zu existieren - die über eine relativ günstige Beeinflussung auch von Lymphosarkomen berichten (60, 63, 65).

Bei der Lymphogranulomatose, der Hodgkinschen Krankheit, ist die heutige Methode der Wahl eine kombinierte Stickstofflost-Cortisonbehandlung. Dabei unterdrückt Cortison die toxischen Erscheinungen des Lost, während es dessen zytostatischen Wirkungen erhöht. Heilungen wurden bisher aber nicht berichtet (39).

Ein verändertes Bild ergibt sich bei der ACTH oder Cortisonbehandlung anderer neoplastischer Krankheiten. Tierexperimentell wurden ACTH sowohl keine Beeinflussung des Tumorstwachstums (21-23) als auch Hemmung (24,27) und Steigerung (25) beobachtet. Ähnlich liegen die Verhältnisse bei den dem ACTH zugeordneten Glucocorticoiden, wobei allerdings die Untersuchungen, die mit relativ hohen Cortisondosen eine Wachstumshemmung ergaben, weitaus in der Mehrzahl sind (46, 49, 50 - 54, 57). Nach Dontenwill (30) bleibt aber diese Hemmung des Zellwachstums bzw. der Zellteilung bei Impf- und sonstigen experimentell erzeugten Geschwülsten nicht auf den malignen Tumor beschränkt, sondern wirkt sich auf den Gesamtorganismus aus. Doch mehr oder weniger vereinzelt sind die Untersuchungen, die über gesteigertes Auftreten und Wachstum von experimentell erzeugten Tumoren (55, 56) bzw. von Metastasen (58, 59) unter Cortison berichten. Die ersten tierexperimentellen Ergebnisse waren aber als günstig anzusprechen und die therapeutische Erprobung von ACTH und Cortison bei Tumorkranken durchaus gerechtfertigt. Diese wurde auch auf breiter Basis bei verschiedensten Geschwülsten und vor allem bei schwerstkranken Patienten vorgenommen, wobei sich die ersten Ergebnisse der Jahre 1949/50 nicht wesentlich von

denen der folgenden Jahre unterscheiden: die ACTH bzw. Cortisonmedikation führt in der Regel zu einer Besserung der allgemeinen Situation der Patienten, was sich subjektiv in Schmerzurückgang, gesteigertem Wohlbefinden, Appetit- und Kräftezunahme, einem wieder Gehfähigwerden etc. äußert (40, 60 - 64, 66, 73, 74, 85, 88, 89, 96, 98, 103). Die subjektiven Besserungen konnten in einigen Fällen auch objektiv in Fieburückgang, leichtem Anstieg von Erythrozytenzahl und Haemoglobin, Abnahme der Blutsenkungsgeschwindigkeit - auch Verbesserung der Leberfunktionen - nachgewiesen werden. Mit Prednison, einem neueren synthetischen Derivat des Cortisons, das bei gesteigerten Glucocorticoideigenschaften fast keine unerwünschten Nebenwirkungen hervorruft, hat Stuhlfauth (40) bei inoperablen Krebskranken, die kurz vor Eintritt des Exitus standen, fast dramatisch zu nennende Besserungen des subjektiven Befindens erzielt.

Die Erhöhung der körperlichen und geistigen Leistungsfähigkeit, die symptomatischen Besserungen finden sicherlich ihre Erklärung in der Ankurbelung des Kohlehydratstoffwechsels, der Stimulation des Knochenmarks und dem Rückgang der r e a k t i v e n E n t z ü n d u n g e n in der Tumorumgebung. Die Tumoren selbst bzw. die malignen proliferierenden Zellen werden aber nicht beeinflusst. Einzelne in der Literatur beschriebene Ausnahmen (60, 63, 65) dürfen nicht so hoch bewertet werden. Obwohl Cortison die Wucherung von normalem Bindegewebe hemmen kann, ist es also - abgesehen vom lymphatischen Bereich - weder in der Lage maligne entartetes B.G. noch maligne entartetes Epithel (enge Beziehungen von mesenchymalen Granulationen zu fibroepithelialen und epithelialen Neoplasien - 49) zu beeinflussen. Dem Rückgang der reaktiven Entzündungen, der Ödeme und Indurationen

in der Tumorumgebung kommt bei Befallensein der Luftwege noch eine besondere Bedeutung zu.

Zu einer Wachstumshehmung des Tumors und seiner Metastasen kann es nach Mc Carth (77) in günstigen Fällen durch Kombination von ACTH bzw. Cortison mit Stickstofflost kommen. Weniger bewährt hat sich die Kombination der Hormone mit Antibiotica (78 - 81, 92), die allerdings insofern einleuchtend ist, als eventuelle sekundäre Infektionen, die durch ACTH bzw. Cortison verschleiert sein können (besonders bei Bronchial-Ca!), so angegangen werden.

Größere Bedeutung hat die Tatsache, daß Cortisonpräparate den Symptomen der Strahlenkrankheit entgegenwirken und so eine Bestrahlung über die üblichen Dosen hinaus ermöglichen. Auch Strahlenläsionen (Entzündungen etc. Lungenfibrose!) werden durchaus günstig beeinflusst (73-76).

Eine verbindliche Aussage über die Rolle der Hypophyse bei der Tumorgenese, insbesondere ihres Wachstumshormons, in dem man zeitweilig nicht nur eine der wichtigsten Antriebskräfte für das physiologische Wachstum, sondern auch für das Tumorwachstum sah (8), ist wegen der einander widersprechenden Ergebnisse tierexperimenteller Untersuchungen kaum möglich (10 - 16, 20, 25, 28). Was sich nachweisen läßt, ist eine r e l a t i v e Widerstandsfähigkeit hypophysektomierter (h.e.) Tiere gegen die Karzinogenese. Dabei scheint es so zu sein, daß bei dem h.e. Tier spontan kein Tumor mehr entsteht, während übergeimpfte oder durch karzinogene Substanzen erzeugte Tumoren langsamer wachsen und im Fall der Versuche mit Karzinogenen auch prozentual weniger Tiere befallen. Hypophysenextrakt bzw. STH-Behandlung kann (unterschiedliche Ergebnisse mit STH) die neoplasti-

schen Reaktionen wieder voll in Gang bringen (11-13), 25 und 28). Nach Lacassagne (10) werden maligne Tumoren, die bereits vor der H.E. bestanden, nicht beeinflusst. Dagegen haben Reiss und Druckrey (11) auch in diesen Fällen verlangsamtes Wachstum der Tumoren beobachtet und darüberhinaus völlige Rückbildungen, wenn der Tumor drei Wochen nach H.E. nicht mehr als Kirschgröße erreicht hatte.

Es sei hier eingefügt, daß STH beim nicht h.e. Tier in einem weitaus höheren Prozentsatz tumorigen wirkt als beim operierten Tier, wobei man sich allerdings vor Augen halten muß, daß die hohen Dosierungen zu Versuchszwecken physiologisch wohl keine Parallelen haben, da die Hypophyse normalerweise nur sehr geringe Mengen STH produziert. Auch liegen bis jetzt keine Befunde vor, die für eine verstärkte Sekretion des STH beim Karzinomkranken sprechen (33). Eingeräumt muß aber werden, daß eine gesteigert produzierende erkrankte Hypophyse eben doch Mitursache bei der Tumorgenese sein könnte und weiter, daß die therapeutische Anwendung des Hormons Gefahren in sich bergen könnte (4).

Schließlich wurden bei nichtoperierten STH-behandelten Tieren morphologische Veränderungen der Hypophyse gefunden (28), woraus die Untersucher den Schluß zogen, daß eine Änderung der Vorderlappenfunktion der Hypophyse, wie sie durch hohe STH-Dosen herbeigeführt wird, vielleicht durch Produktion eines kanzerogenen Stoffes, tumoregen wirken könne.

So gesehen würden also die peripheren STH-Wirkungen in den Hintergrund rücken. Allgemein kann also die Störung des physiologisch von den Erfolgsdrüsen abhängigen intrahypophysären Gleichgewichts einen Faktor darstellen, der für die Tumorgenese möglicher-

weise von Bedeutung ist. Ähnliche Auswirkungen könnten dann auch von einer primären Störung organotroper Funktionen erwartet werden (32).

Interessant und wichtig erscheinen in diesem Zusammenhang aber auch Versuche (28 - 30), die bei den STH-Behandelten nicht h.e. Tieren, die z.T. unausgereift waren, eine Parallele zwischen Karzinogenese und Körperwachstum ergaben, wobei das Tumorstadium direkt proportional zum Körpergewicht zunahm. Umgekehrt konnte sowohl durch Beschränkung der Nahrungszufuhr als auch durch H.E. ein konstantes Verhältnis zwischen Tumorgewichts- und Körpergewichtsabnahme festgestellt werden. Die Erklärung, daß die Hemmung des Tumorstadiums bei H.E. Tieren auf einen durch Hypophysenmangel bedingten allgemein verringerten Stoffwechsel zurückzuführen ist (31), kann wohl nicht ganz von der Hand gewiesen werden.

Klinisch wird die H.E. aus noch zu besprechenden Erwägungen bei Karzinomen der sekundären Geschlechtsdrüsen ausgeführt. Über die Röntgenbestrahlung der Hypophyse zur Beeinflussung maligner Tumoren kann nichts Definitives ausgesagt werden (133 - 135). Recht beachtliche Erfolge bei Tumorkranken brachte die Kurzwellendurchflutung der Hypophyse, die auch als Methode zur Frühdiagnose des Krebses herangezogen werden kann. (Schliephake - 153). Zweifelhaft sind theoretische Grundlagen und Ergebnisse von Hypophysenimplantationen zur Bekämpfung chronischer Schmerzzustände inoperabler Ca-Kranker (151, 152).

Tierversuche mit dem wahrscheinlich STH-abhängigen Doca ergaben sowohl Wachstumssteigerungen von Impf- und Reiztumoren (30, 49) als auch gegenteilige Ergebnisse (30).

Seit den grundlegenden Arbeiten von Zimmermann (37, 38) ist bekannt, daß die NNR auf ACTH-Reiz hin (36, 91) auch Sexualhormone und zwar androgene und in geringerer Menge östrogene Stoffe gleichzeitig erzeugt, wobei die Androgene als 17-Ketosteroide, die Östrogene als solche im Harn ausgeschieden werden.

Tierexperimentell und vor allem durch klinische Beobachtungen ergaben sich Anhaltspunkte, die für eine "bedingt carcinogene" bzw. cocarcinogene Wirkung von Sexualhormonen auf die von ihnen beeinflussten Gewebe - insbesondere die sekundären Geschlechtsdrüsen Mamma und Prostata - sprechen. Bedingt carcinogen bedeutet, daß den Sexualhormonen zwar keine spezifische tumor-erzeugende Potenz zukommt, daß sie aber bei vorhandener nicht manifester Tumoranlage die Tumorentstehung fördern und bei manifestem Tumor dessen Wachstum unterstützen können, während umgekehrt der Hormonausfall Hemmwirkungen auf Tumor- und Metastasenwachstum ausüben kann. Auf diesen Überlegungen beruhen sowohl die Kastrationen und die in dieser Arbeit eingehend besprochene kontrasexuelle Hormontherapie als auch die bilaterale Adrenalektomie und die Hypophysektomie bei Mamma- bzw. ProstataCa.

Da das endokrine System in hohem Masse die Fähigkeit besitzt Hormonausfälle andererorts zu kompensieren, ist es zu erwarten, daß die Sexualhormone produzierende NNR nach Kastration vikariierend einspringt. Der Nachweis wurde an Mäusen erbracht (10), die wenige Stunden nach der Geburt kastriert wurden, aber im Laufe eines Jahres die Kastrationserscheinungen unter gleichzeitiger Hypertrophie der NNR verloren. Schließlich wird bei orchiektomierten Männern eine gesteigerte 17-Ketosteroidausscheidung beobachtet (87, 112, 116), während oophorektomierte Frauen noch eine beachtliche Östrogenurie haben können (87). Nach Harrison

und Mitarb. (112) ist mit dem Anstieg des 17-Ketosteroidspiegels d.h. dem kompensatorischen Einspringen der NNR bei ProstataCa nach Orchiektomie eine Ausbreitung des Tumorwachstums verbunden.

Durch die 1945 von Huggins (87) erstmalig ausgeführte chirurgische Entfernung der beiden Nebennieren - die bilaterale Adrenalektomie (A.E.) - werden die hohen 17-Ketosteroidausscheidungswerte bis auf geringe Spuren eliminiert bzw. die Östrogene soweit zum Verschwinden gebracht, daß sie nicht mehr nachweisbar sind (84, 87). Die Bedeutung dieser Operation, die bei MammaCa oder ProstataCa nach kontrasexueller Hormontherapie und Kastration - eventuell auch gleichzeitig mit letzterer oder auch einmal bei mit Sicherheit atrophierten Keimdrüsen vorgenommen wird, liegt also in der Beseitigung weiterer für das Tumor- bzw. Metastasenwachstum stimulierender Hormonquellen (87, 88, 93, 98, 102, 103, 105, 109, 112, 138, 139, 141). Für andere Tumoren - auch für einen Fall von CervixCa - erwies sich die Operation als wirkungslos (102, 103).

Die NNR-Ausschaltung läßt sich auch durch eine etwa 10 Jahre jüngere unblutige Methode, die sog. hormonale A.E. durch Cortison, erzielen (83, 85, 89, 98, 103, 116, 138). Diese Methode beruht ähnlich wie ein Großteil der Wirkungsweise kontrasexueller Hormontherapie darauf, daß die Ausschüttung der glandotropen Hypophysenhormone in einem Reglermechanismus über den Blutspiegelwert der peripheren Hormone so gesteuert wird, daß ein hoher Blutspiegelwert die glandotrope Hypophysenfunktion hemmt, während diese umgekehrt durch einen niedrigen Wert gesteigert wird. Durch Zufuhr von Cortison also wird dessen Blutspiegel so stark erhöht, daß die Hypophyse kein ACTH mehr ausschüttet. Dadurch fällt der spezifische Reiz für die

Hormonproduktion in der Zona fasciculata und der Zona reticulares (Androgene und Östrogene) fort, d.h. die beiden Zonen atrophieren. Bei der NNR-Ausschaltung durch Cortison bleibt die Frage offen, ob durch die dauernden Hormongaben eine Desensibilisierung der Hypophyse (100, 104) bzw. des Hypophysen-Hypothalamus-Systems gegen Cortison entsteht, die dann zur Erhaltung des therapeutischen Effekts mit der Zeit eine Erhöhung der Dosen notwendig machen würde.

Unter ACTH-Zufuhr kann es - wie zu erwarten - zu einer Ausbreitung des Tumorwachstums kommen, was bei MammaCa auch tatsächlich beobachtet wurde (60, 62). Erst in der letzten Phase des Terminalstadiums scheint ACTH nicht mehr zu schaden (98). Wahrscheinlich ist in diesem Stadium das Tumorgewebe hormonal nicht mehr beeinflusbar (98).

Therapeutisch jünger als die chirurgische A.E. ist auch die Extirpation der Hypophyse (108, 129, 131, 132) bzw. deren Elektrokoagulation (K.H. Bauer - 94), die verständlicherweise ebenfalls eine Atrophie der NNR nach sich zieht. Hypophysektomie und hormonale A.E. erfassen im Gegensatz zur chirurgischen A.E. auch accessorisches NNR-Gewebe (88, 137), das ja auch als Produktionsstätte stimulierender Hormone in Frage kommt.

A.E. und H.E. kommen zu ihrem Recht, wenn andere Behandlungsmethoden nicht ausreichen oder sich erschöpfen. Endgültige, echte Heilungen wird man nicht erwarten können - für das MammaCa hofft man aber so, die Fünfjahresheilungen von 47 % auf etwa 60 % zu steigern (105). Für das ProstataCa wird von 4 - 18 Monate dauern dem Wachstumstillstand des Tumors bzw. seiner Metastasen und durchschnittlicher Überlebensdauer von etwa 33 Monaten berichtet (98, 103, 141). Die Er-

folgsquote der angeführten Verfahren - insbesondere der chirurgische A.E., die als ältestes Verfahren statistisch am besten auswertbar ist, liegt zwischen 40 % und 50 % und läßt sich durch genau Indikationsstellung (s.u.) sicher verbessern. Bei den ansprechenden Fällen werden die Karzinommetastasen der sekundären Geschlechtsdrüsen - besonders die in Knochen und Pleura - im Sinne eines Rückgangs bzw. Wachstumsstillstandes beeinflußt. In verschiedenen Fällen konnte nach 2-jähriger Beobachtungszeit noch kein Wiederaufflackern der Metastasenaktivität festgestellt werden.

Nicht jedes Karzinom der sekundären Geschlechtsdrüsen spricht auf die NNR-Ausschaltung an. Methoden zur Feststellung der Indikation sind in den letzten Jahren gefunden worden. Im allgemeinen ist es jedoch so, daß die A.E. dann wirksam wird, wenn durch vorausgegangene Kastration bereits Besserungen erzielt wurden (88, 102, 103, 112). K.H. Bauer (109) führt die A.E. bei MammaCa dann aus, wenn nach $2\frac{1}{2}$ - 3 Jahren relativer CaLatenz durch Ovariectomy und kontrasexueller Hormonbehandlung eine Reaktivierung der Metastasen auftritt. Schon diese Erfahrungstatsachen machen verständlich, daß in der amerikanischen Literatur bezogen auf das MammaCa zwischen einem ESTROGEN DEPENDENT und einem NONESTROGEN DEPENDENT Typ unterschieden wird. Klinisch war für die cocarcinogene Wirkung der Östrogene, die physiologisch die entscheidenden Impulse für das Wachstum der Brustdrüse liefern, aufschlußreich, daß kastrierte Frauen einen gewissen Schutz gegen die Entwicklung von MammaCa besitzen - ihre Erkrankungsziffer beträgt nur 10 % der statistisch errechneten Durchschnittszahl (131). Schließlich nimmt der Brustkrebs bei Schwangeren, deren Östrogenspiegel im Blut erheblich angestiegen ist, einen besonders bösartigen Verlauf. Östrogen-

induziert ist auch der Brustkrebs bei Männern, die wegen ProstataCa über lange Zeit mit hohen Follikelhormondosen behandelt wurden, wobei die Deutung dahin geht, daß hier eine sonst nicht zur Manifestation kommende Veranlagung für Brustkrebs besteht. Die Bedeutung der Androgene für ProstataCa geht daraus hervor, daß in früher Jugend kastrierte Männer nie daran erkranken (93, 99). Auf der anderen Seite gibt die Tatsache zu denken, daß die karzinomtöse Entartung der weiblichen Brustdrüse in der Mehrzahl der Fälle erst zur Zeit der Menopause auftritt, in einer Zeit also, in der die Follikelhormonproduktion geringer geworden ist, ja, daß dieses Hormon bei älteren Frauen jenseits der Klimax bzw. bei Frauen, die seit mindestens 5 Jahren in der Menopause stehen (selten bei jüngeren Frauen - 88) wachstums- bzw. mitosehemmend auf das MammaCa und seine Metastasen wirken kann (99, 105, 106, 125, 128, 128a). Ob und inwieweit bei dieser späten Form des MammaCa eine allgemeine Dysharmonie im Zusammenspiel endokriner Drüsen - insbesondere von Hypophyse, Ovar und NNR (140, 141) - eine Rolle spielt, ist noch ungeklärt. Interessant ist in diesem Zusammenhang aber eine Feststellung von Smith und Emmerson (83), nach der bei postklimakterischen Frauen mit MammaCa viel häufiger eine NNR-Hypertrophie als bei normalen postklimakterischen Frauen gefunden wird.

Nach Huggins (87) ist für die chirurgische A.E. bei MammaCa prognostisch günstig, wenn die Karzinomzellen den normalen Mammazellen ähneln, also differenziert sind, wie das beim AdenoCa der Fall ist, weiterhin, wenn reichlich Östrogen im Harn ausgeschieden wird und schließlich, wenn die Zufuhr von Laktationshormon in der noch vorhandenen Brust zu eindeutiger Milchsekretion führt. Nach Pearson, West u.M. (88 und 87) kann bei Tumormetastasen osteolytischen Typs die

Indikation zur operativen A.E. durch ein Kalziumsekretionstest festgelegt werden: bei den hormonabhängigen osteolytischen Tumoren erhöht Östrogen die an sich schon gesteigerte Kalziumausscheidung, während Kastration und A.E. wieder normale Werte bringen. Dagegen wird die Kalziumausscheidung nicht hormonabhängiger osteolytischer Tumormetastasen durch Östrogengaben leicht vermindert und die Kastration zeigt keinen Effekt. Saegesser (138) empfiehlt die chirurgische A.E. dann, wenn das Allgemeinbefinden nach vierwöchigen Cortisongaben eindeutig gebessert wird und das Körpergewicht um mindestens 2 kg zunimmt. Hier müßte allerdings eingesetzt werden, daß Cortison einen völlig unspezifisch bessernden Effekt auf das Allgemeinbefinden haben kann (s.O.). Darüber hinaus sind auch bei nicht hormonabhängigen Formen von MammaCa unter Cortison objektive Besserungen des Tumor bzw. Metastasenwachstum beobachtet worden (88, 141). Da eine direkte Tumorbeeinflussung durch Cortison nicht erwartet werden kann, ist hier eine eindeutige Erklärung kaum möglich. Vielleicht spielen fließende Übergänge zwischen den beiden MammaCa Formen eine Rolle - wofür auch sprechen würde, daß Saegesser durch hormonale A.E. nicht nur das AdenoCa der Mamma, sondern hin und wieder auch Scirrhus- und Solidum simplex Formen günstig beeinflussen konnte - oder die vorausgegangene Kastration war deswegen erfolglos, weil die Ovarien nur noch geringe Östrogenmengen produzierten.

Literaturverzeichnis

=====

1. Dannenberg H. Langenbeck Arch. 275, 245, 1953.
2. Evans und Li: J.biol.Chem. 159, 353, 1945 und
Recent Progress in Hormone Res. 3,3, 1948.
3. Wilhelmi, Fishmann, Russel: Sciene (Lancaster, Pa)
106, 402, 1947 und j. of biol.Chem. 176, 735, (1948).
4. Voss H.E.: Ärztliche Wschr. 39, 913, (1951).
5. Weisschdedel: Langebeck Arch. 262, 117, 1949; 266,
503, 1950.
6. Selye H. Brit.Med.J. 1951, 4701: 263; ref: DMW 15,
534, 1951.
7. Wilhelmj C.M. Gunderson D.E. Shuput D. Mc Carth H.H.
and Grenn P.G. J. Laborat a. Clin.Med. 45, 516,
1955. Ref.Kongr.Zentr.Bl. f.d.ges. inn.Med. 63, 6,
342. 1956.
8. Hinsberg - das Geschwulstwachstum, rez. nach A.
Illes-Weinberger Diss. München 1953.
9. Zeldenrust J. Acta Neerld. Physiol. 4, 182, 1935
rez. nach A. Illes Weinberger (33).
10. Lacassagne A. Strahlentherapie 83, 429, 1950 und 83,
589, 1950.
11. Reiss M.: Druckrey H. Hochwald A. Zeitschr. f.d.
ges. Exp. Med. 90, 408, 1933.
12. Moon H.D. Li Ch.H. Simpson M.E. Cancer Res. 2,
111, 1956.
13. Hoble, Walters - Cancer - Res. 1, 35, 1954.
14. Mc Euen C.S.; Thomson D.L. Brit.J.exper. Path.
14, 384, 1933.
15. Talalay P. Takano G.M. und Huggins C. Cancer Res.
12, 302 und 838, 1952.
16. Franseen C. und Mc Tiermann Ch. Am. J. Cancer 26,
1936 S. 106.
17. Gardner W.: Amer. J. Hyg. 23, 415, 1936.
18. Schrimpf H. und Willig H. Zeitschr. Krebsforschung
59, 366, 1953.

19. Ball H.W. und Samuels L.T. Amer.J.Cancer 26, 547, 1936 und 32, 50, 1938.
20. Moon H.D.; Simpson M.E. and Evans H.M. Science 1952, 116, 331.
21. Gottschalk R.G. und Grollmann A. Cancer Res. 12, 651, 1952.
22. Vrat V. Permanente Found Med. Bull. 9, 60, 1951.
23. Willig H.: Ärztl.Forsch. 1954 - S. 125 und klin. Wschr.S. 758, 1953.
24. zit. nach Dontenwill (30)
25. Robertson C.H. u. M.: Cancer Res. 13, 776, 1953 und 14, 549, 1954.
26. Griffin A.C.: Rinfret and Corsiglis Cancer Res. 13, 77, 1953.
27. Proc. Am.Ass.Cancer Res. 1, 21, 1953.
28. Simpson M.E.: Li Ch.H.: Evans H.M. Cancer Res. 10, 1950 - Seite 297, 364, 549 und Growth 13, 151, 1949.
29. mit. nach Dontenwill (30).
30. Dontenwill W. M.M.W. 7, 10, 1955.
31. Kortweg R. u. Thomas F.: Amer.J. Cancer 37, 36, 1939. Brit.J.Gancer 2, 91, 1948.
32. Lipschütz A. MMW. 32, 1007 und 1023, 1955.
33. Illes - Weinberger A. Diss. München 1953.
34. zit. nach Dannenberg (1).
35. Smith Ph.E.Amer.J.Anat. 45, 205, 1930: zit. nach Diss. Weinzierl.T. München 1953.
36. Hartenbach W. München 1956 (im Druck).
37. Zimmermann W.Z. physiol. Chem. 233, 257, 1935.
38. Zimmermann W. Klin. Wschr. 21, 22, 371, 1951.
39. Fiegel G. Kelling H.W. MMW 43, 1439, 1955.
40. Stuhlfauth K. u. Bogner K.: Englhardt - Gölkel - A. Prosiegl.R. und Woller J. Med.Klin. 51, 19, 811, 1956.
41. Englhardt-Gölkel A. DMW. 80, 18, 712.
42. Murphy J.B. und Sturm E. Science 99, 303, 1944.
43. Law L.W. and Speirs R. Proc. Soc.Exper.Bioc. and Med. 66, 226, 1947.

44. Murphy J.B. and Sturm E. Science 99, 303, 1944.
45. Heilmann R.R. und Kendall E.C. Endocrinologie 34, 416, 1944.
46. Whiteaker und Baker Anat. Rec. 102, 333, 1948.
- 46a Castor und Baker (Endocrinology) 1950, 234.
47. Butcher, Richards - Endocrinology 25, 787, 1939.
48. Ralli, Graf - Endocrinology 32, 1, 1943.
49. Schober R. Zeitschr.fr.Krebsforschung 59, 1953/54.
50. Engelbreth - Holm J. und Asboe-Hansen G.Acta Path. Mikrobiol. Skandinav. 32, 560, 1953.
51. Gottschalk R. und G. und Grollmann A. Cancer Res. 12, 651, 1952.
52. Higgins G.M., Woods K.A. Bennet W.A. Cancer Res. 10, 203, 1950.
53. Sugiure, Stock, Dobriner und Rhoads Cancer Res. 10, 244, 1950.
54. Toolan H.W., Crabb und Kelsall Cancer Res. 13, 389, 1953.
55. Sulzberger M.B. Herrmann F., Piccogli R. Frankl. Proc.Soc.Exp.Biol. and Med. 82, 673, 1953.
56. Spain D.M. Molomut N. and Novikoff A.B. Cancer Res. 2, 138, 1956.
57. Martinez C. and Bittner J. Proc. Soc. Exp.Biol. and Med. 89, 4, 569, 1955.
58. Agosin M. Christen R. u. Mitarbeiter Proc.Soc.Exp. Biol. and Med. 80, 28, 1952.
59. Ballerga R. and Shubik P. Cancer Res. 14, 12, 1954.
60. Taylor S.G. Ayer J.P. and Morris R.S. J.A.M.A. 144, 1058, 1950.
61. Taylor S.G. Baskett L. Ayer J.P.: J. Labor a.clin. Med. 36, 997, 1950.
62. Edit. J.A.M.A. 146, 655, 1951.
63. Pearson C.H. - Eliel L.P. J.A.M.A. 144, 1349, 1950.
64. Raab, A.P. - Gerber A.N.Y State J.Med. 11, 1953. ref. Ars medici 1953, 43, 701.
65. Spiess T.D. South Med.J.46, 1953, ref. MMW. 96, 711, 1954.

66. Spiess T.D., Lopes G.G. Milianes F., Lopez - Toca R.Reboredo A. Lancet 259, 241, 1950.
67. Begemann H. DMW. 80, 850, 1955.
68. Schulten H. Die Medizinische. 26, 892, 1953.
69. Braunsteiner H., Fellinger K., Kolder H. und Pakesch F., klin. Wschr. 516, 128, 1952.
70. Tischendorff W. und Müller K. DMW. 44, 1622, 1954.
71. Oehme J.D.M.W. 79, 921, 1954.
72. Zanartu J. Rev. Med. Chile 79, 5, 1951, ref: J.A.M.A. 146, 1452, 1951.
73. Mètreau J.H. Press. Med. 64, 18, 399, 1956.
74. Friedenberg R.M. Rubenfeld S. Amer. J. Roentgenol 1954, 72, 271. ref. J. amer. med. Ass. 156, 1212, 1954.
75. Boden G.W. Marshall A.H.E. Orr. J.A. Lancet 264, 947, 1953.
76. Houghton L.E.: Walter J.B. Lancet 264, 798, 1953.
77. Mc Carth W.D. New.Engl.J.Med. 252, 467, 1955.
78. Maguire F.A. Mc Elhone M. Med. J. Australis 38, 769, 1951 rez. nach 79, 80, 81.
79. Edit. J.A.M.A. 146, 655, 1951. J.A.M.A. 154, 314, 1953.
80. Mac Gregor W.G.: Lewis C.L. Lancet 264, 699, 1953.
81. Barnard R.D., Kessler C.N. Lancet 264, 115, 1953.
82. Dubois - Ferrière H. Schweiz. med. Wschr. 50, 1235, 1951.
83. Smith O.W. Emmerson K. Proc.Soc.Exp.Biol.A.Med.85, 264, 1954.
84. Dao, T.L.Y. Science V. 118, 21, 1953.
85. Gilbert - Dreyfus, M. Zara et Duchange, Press. Med. 63, 1121, 1955.
86. Aegesser siehe 138.
87. Charles Huggins M.D. and Thomas L.Y. Dao J.A.M.A. 151, 1388, 1953.
88. Pearson O.H., C.D. West, Hollander V.P. and Treves N.E. J.A.M.A. 154, 234, 1954.
89. Segaloff A., Carabasi R., Horwitt B.N. and others, Cancer 7:331, 1954 - ref. J.A.M.A. 155, 933, 1954.
90. Mertens V.E. Med. Klin. 50 Nr. 51, 2166, 1955.

91. Zimmermann W. Klin. Wschr. 21/22, 371, 1951.
92. Beiglböck W. und Clotten R. Klin. Wschr. Heft 5/6, 126, 1952.
93. K.H. Bauer D.M.W. 78, 45, 1525, 1953.
94. K.H. Bauer, Langenbeck Arch. 274, 606, 1953.
95. A. Engelhardt - Gölkel - DMW, 18, 712, 1955, (doppelt aufgeführt s. Nr. 41).
96. Küchmeister H., Weissbecker L., Heinrich K. Klin. Wschr. Heft 41/42, 978, 9155.
97. Vasterling H.W. 136, Heft 2, 1952 (Sonderdruck).
98. Das Hormon (Organon) 1, 1955.
99. Medizinische Mitteilungen der Schering A.G., Berlin 1, 1953.
100. Hohlweg W., DMW 79, 928, 1954.
101. Fassbender G.H. DMW 78, 803, 1953.
102. West C.D., Hollander V.P., Whitmore H.T., Randall and Pearson O.H. Cancer 5 - 1009 - 1952.
103. Everse J.W.R., Hormoner (Uppsala) 19, 1, 1955, Ref. Kongr. Zentr. Bl.f.d.ges.inn.Med. 163, 6, 341, 1956.
104. Schmauss A.K. Wiener klin. Wschr. 67, 11:190, 1955.
105. Kaiser E. Praxis - Schweiz. Rundsch.f.Med. 30, 685, 1955.
106. Med. Sonderschriften der Schering A.G. "Zur hormonalen Therapie des Karzinoms."
107. Schönbauer und erna Schmidt - Überreiter. Wiener klin. Wschr. 35, 36, 1954 und 52, 1954, zit.nach 105.
108. Luft, Wiener Zeitschr.f.i.Med. 36, 49, 1955, Ref. Kongr. Zentr. Bl.f.d.ges.inn.Med. 62/55.
109. K.H. Bauer Langenbeck Arch. klin. Chir. 279, 111, 1954.
110. Holder E. Langenbeck Arch. klin.Chir. 275, 178, 1953.
111. Fuchs H.K. Zschr. Urol.Sonderheft S. 352, 1952.
112. Harrison J.H., Thorn C.W. and Jenkins D. New Engl. J. Med. 248, 3:86, 1953.
113. Segaloff A. Cancer 4, 2 : 319, 1951.

114. Segaloff A., Gordon D., Horwitt B.N. u.a. Cancer 5, 2 : 271, 1952.
115. Stoll B.A., Ellis F. Brit. Med. S. 4840:796, 1953.
116. Birke G., Frankson C., Plantin L.O. Acta Endocr.15 (Suppl.17) 17, 1954.
117. Braun H. und Legler H. Strahlentherapie 93, 4:490, 1954.
118. Loeser A., Ärztl. Praxis 2,52:3 Kongressbericht 1950.
119. Schäfer MMW. 95, 24:687, 1953.
120. Lich und Grant, Med. Times 76, 1, 1948, Stähler Med. Welt 1, 11, 369, 1950.
121. Erlsbacher u.M. (Wien.med.Wschr. 103, 4:76, 1953.
122. Hetroy ref. Zbl. Hals-Nasen-Ohrenklinik, 45, 5/6:212, 1952.
123. Perrault u.A.: Soc.Med.Hop., 25, 1008, 1949, Schockaert und Ferin Ann.endocr. 11, 664, 1950, Schopohl Zbl. Gynäk 73, 9:920, 1951.
124. Schenetten-Zschr. inn.Med. 5, 546, 1950, Wigand-Ärztl.Wschr. 8, 1097, 1953, Morin, Lafon u.A.Sem. Hop. Paris 30, 3989, 1954.
125. Garland L.H. u. A.J.A.M.A. 144, 997, 1950.
126. Schmauss A.K., Zschr.Ärztl. Fortbildung 46, 176, 1952.
127. Stoll B.A. Ellis F. Brit.Med.J. 4840:796, 1953.
128. Evers W. Zbl.Gynäk 76,7:268, 1954.
- 128a Brender H. Chase W.E. Scott W.W. J.A.M.A. Arch. Surg. 61, 433, 1950.
129. Luft R. Schweiz.Med.Wschr. 84, 1421, 1954 bzw. MMW 96, 50, 1455, 1954.
130. Treves N., Cancer 2, 191, 1949.
131. Driesen W. Schweiz.Med.Wschr. 85, 249, 1955.
132. Tönnis W., Vortrag Ther, Kongreß Karlsruhe 1954.
133. Kelly K.H.: Feldstedt E.T. und Mit.J.Nat.Canc. Inst. 11, 967, 1951, zit. nach 94.
134. Wigby P.R.G., Metz M.N.Amer.J.Roentgenol. 41, 415, 1939, zit. nach 94.

135. Murphy W.T. Radiology, 56, 376, 1951, zit. nach 94.
136. Barney J.D. and Sulcowitch H.W. J. Urol. 37, 746, 1937.
137. Graham L.S. Cancer 6, 149, 1953.
138. Saegesser M. Oncologia (Basel) 8, 199, 1955.
139. Pyrah L.H., Smiddy F.G. Lancet 6821, 1041, 1954.
140. Wanke R. DMW. 78, 727, 1953.
141. Botelho L.S. Rev. Ibèrica Endocr. 1, 765, 1954.
142. Martius H., Bickenbach W.- Lehrbuch der Geburtshilfe, 2. Aufl. 1952, S. 666.
143. Heilmeyer L. (Hoff F.) Lehrbuch der spez.path. Physiologie) 8. Aufl. 1951, S. 581.
144. Prudente A. Surg.Gynäk Obstetr. 80, 875, 1945.
145. Kottmaier J., Spiegler R., Tschb. der prakt.Med. 3. Aufl. S. 179 (Georg Thieme Verlag).
146. Fraser C.G., Preuss F.S., Bigford W.D. J.A.M.A. 149, 1542, 1952.
147. Laclos, D.F. de, Hèdon L., Vankien L.K. u. A.C.R. Soc. Biol. 149, 782, 1955.
148. Vasconcelos Frazao J., C.R. Soc. Biol. 147, 1825, 1953.
149. O'Donnel W.M., Fajans S.S., Weinbaum J.G. AMA Arch. Internat. Med. 88, 28, 1951, ref. J.A.M.A. 147, 342, 1951.
150. Tuchmann - Duplessis H.C.R. Acad. Sci, 232, 17, 1610, 1951, ref. Excerpta Med. Sect. III (Endochronol. 5, 494, 1951)
151. Glumrich H. - Der Chirurg 8, 341, 1951.
152. Wolfers W. - Zbl.f.Chirurgie, 79, 678, 1954.
153. Schliephake E. - Cancer Therapie München 1, 1955 und Vortrag internat. Krebskongress München 1956.

Bei der Abfassung des Kapital I wurden na Hormonpräparatprospekte der Firma Hoechst verwendet.

L e b e n s l a u f

Am 7. Juli 1931 wurde ich, Jürgen Ebeling, als Sohn des Dr. phil. Friedrich Ebeling und seiner Ehefrau Elisabeth geb. Zeitz in Saarbrücken geboren. 1936 Umzug nach Berlin, wo ich von 1937 - 1941 die Volksschule und von 1941 - 1943 die Grunewaldoberschule besuchte. 1943 Rückkehr nach Saarbrücken und Eintritt in die dortige Oberrealschule. Durch die Evakuierung 1944 war ich gezwungen, die Volksschule in Schkölen Krs. Naumburg zu besuchen. 1945 erhielt ich dort das Abgangszeugnis, verlor aber ein Jahr Oberschulunterricht. 1945 Wiedereintritt in die Staatliche Oberrealschule Saarbrücken, wo ich 1951 die Reifeprüfung ablegte. Im Wintersemester 1951/52 war ich an der Philosophischen Fakultät der Universität München für das Fach Theaterwissenschaft eingeschrieben. Mein Medizinstudium begann ich im Sommersemester 1952 an der Universität Heidelberg. Nachdem ich dort im Anschluß an das Sommersemester 1954 meine ärztliche Vorprüfung gemacht hatte, ging ich für ein Semester an die Medizinische Akademie Düsseldorf, um anschließend wieder nach München zurückzukehren, wo ich 1958 mein Staatsexamen bestand.

